

Neuroblastom und Ganglioneurom im Kindesalter

**Die Bedeutung biologischer Gegebenheiten
und der Therapie für die Prognose,
unter besonderer Berücksichtigung
von Spätergebnissen**

Erhard Schneider

1974
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551922_0059

Neuroblastom und Ganglioneurom im Kindesalter.

Die Bedeutung biologischer Gegebenheiten und der Therapie
für die Prognose, unter besonderer Berücksichtigung
von Spätergebnissen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erhard Schneider

aus

Augsburg

1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Chr. Hecker
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	3.12.1974



Meinen Eltern und
meiner Frau Luise

INHALT

	Seite
STATISTISCHE BEMERKUNGEN	35
I) EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	1
II) GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK	2
III) SYSTEMATIK DER TUMOREN DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS	3
1) KLASSIFIZIERUNG UND ENTWICKLUNGSGESCHICHTE	3
2) ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	4
3) BIOLOGIE DER NEUROBLASTOME UND GANGLIONEUROME	6
a) Häufigkeit, b) Alters- und Geschlechtsverteilung, c) Histologie, d) Lokalisation, e) Metastasen, f) Klinisches Stadium, g) Spontanremission	
4) KLINIK	10
a) Diagnose	10
Die Bedeutung der Katecholaminmetaboliten für die Diagnose	11
b) Therapie	13
IV) EIGENE BEOBACHTUNGEN	14
EPIKRISEN DER EINZELNEN PATIENTEN	15
A) GANGLIONEUROME, B) NEUROBLASTOME	16
V) BESPRECHUNG	31
A) BESPRECHUNG DER GANGLIONEUROME	31
B) BESPRECHUNG DER NEUROBLASTOME	33
1) BIOLOGISCHES VERHALTEN	33
a) Häufigkeit, b) genetisches Verhalten, c) Alters- und Geschlechtsverteilung	
STATISTISCHE BEMERKUNGEN	35
d) Lokalisation des Primärtumors, e) Histologie,	38

	Seite
f) Ausbildung von Metastasen, g) Zusammenhang zwischen biologischem Verhalten und klinischem Stadium	45
2) KLINIK DER NEUROBLASTOME	48
a) DIAGNOSE	48
1) Anamnese, 2) Symptomatik, 3) Diagnostik in der Klinik	
b) THERAPIE	54
1) Operative Therapie, 2) Röntgenbestrahlung,	
3) Chemotherapie, 4) Zusammenfassung der gesamten Therapie	
c) KRANKHEITSVERLAUF	57
1) Komplikationen, 2) Rezidivquote, 3) Beobachtungen an den Todesfällen, 4) Beobachtungen an den Überlebenden	
3) PROGNOSE DER NEUROBLASTOME	60
a) Prognose unter besonderer Berücksichtigung der Spätergebnisse	60
b) Prognose unter Berücksichtigung aller Beobachtungen:	62
1) Prognose und Therapie, 2) Prognose und Stadien,	
3) Prognose und biologische Gegebenheiten	
c) Heilungsquoten	63
VI) DISKUSSION	64
1) Die Frage nach der biologischen Einheit von Ganglioneurom und Neuroblastom und ihre Bedeutung für die Prognose beim Neuroblastom	64
2) Die Rolle biologischer Gegebenheiten für die Prognose der Neuroblastome	68
3) Die Frage nach der Wirksamkeit der Therapie	77
4) Die Frage nach den Spätschäden	81
VII) ZUSAMMENFASSUNG	83
VIII) TABELLEN UND ABBILDUNGEN	85
IX) LITERATURVERZEICHNIS	I - XI

I) EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Das sympathische Nervensystem ist, abgesehen von den Leukämien, zusammen mit den Nieren der häufigste Ausgangspunkt von Neoplasien im Kindesalter, welche wiederum nach den Unfällen die häufigste Todesursache im Kindesalter sind (HUTH 1958). Unter den soliden Tumoren des Kindesalters nimmt das Neuroblastoma sympathicum eine biologische Sonderstellung ein, die ein wachsendes Interesse klinischer und experimenteller Forschung bewirkt:

- 1) Man fand heraus, daß dieser Tumor die höchste Spontanheilungsrate bei menschlichen Malignomen aufwies (EVERSON und COLE 1966). In diesem Zusammenhang wurden zahlreiche Studien über die Regression von Neuroblastomen und von Tumoren allgemein angestellt (vgl. BERZEL 1968).
- 2) Es mehren sich die Berichte über eine gute Prognose günstig gelagerter Fälle, selbst nach Metastasierung in andere Organe, was ein verstärktes Interesse an den biologischen Gegebenheiten zur Folge hat.
- 3) Die Diagnostik wurde in letzter Zeit durch die Erforschung der Stoffwechselaktivität dieses Tumors bereichert.
- 4) Die embryonale Natur des Neuroblastoms macht diesen Tumor zu einem interessanten Studienobjekt für die allgemeine Krebsforschung, wobei ätiologische, genetische, zytologische, immunologische und epidemiologische Fragen untersucht werden. Für die experimentelle Forschung steht das Neuroblastom der Maus zur Verfügung.

In der vorliegenden Arbeit versuchen wir anhand von Nachuntersuchungen und der Auswertung aller verfügbaren klinischen Daten von 29 Fällen die prognostische Bedeutung der biologischen Gegebenheiten sowie der therapeutischen Maßnahmen für die Tumoren des nicht-chromaffinen sympathischen Gewebes zu vergleichen und zu werten. Hierbei sollen fünf Fälle von Langzeitremissionen von mehr als fünf Jahren besonders berücksichtigt werden. Zwei Ganglioneurome werden wegen ihrer biologischen Verwandtschaft mit den Neuroblastomen in dieser Arbeit mit berücksichtigt.

Die wichtigsten klinischen Daten der Symptomatik, der Diagnostik und des Verlaufs werden zusammengestellt und im Rahmen unserer speziellen Fragestellung diskutiert.

Besonderes Anliegen unserer Arbeit war es zu ermitteln, ob und welche prognostischen Unterschiede beim einzelnen Patienten in Rechnung zu ziehen sind, bevor die Therapie einsetzt. Daran könnte sich letztlich eine differenzierte Therapie orientieren, die das Therapierisiko im Einzelfall gegen das Krankheitsrisiko abwägen kann.

Wir hoffen, daß unsere Arbeit im Sinne des hippokratischen "Nil nocere" ein Schritt auf dem Weg ist, den bei der Krebsbekämpfung unvermeidlichen therapeutischen Schaden für den Patienten zu verringern.

II) GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

WILLIS (1967) teilt die Geschichte der Erforschung der Sympathikusgeschwülste in drei Abschnitte ein:

Am Beginn des ersten Abschnittes beschrieb VIRCHOW 1865 bei einem Kind ein Rundzellsarkom der Nebenniere mit Nervenfibrillen, was ihn zu der Bezeichnung "Gliom" veranlaßte. PARKER und ABERCROMBI beschrieben die gleichen Tumoren 1880 als "angeborene Sarkome" (zit. n. KAUFMANN 1961).

Obwohl MARCHAND 1891 den Ursprung vom sympathischen Nervengewebe erkannt hatte, bestand während der folgenden zweiten Epoche keine Einigkeit über die Herkunft des Tumorgewebes. KÜSTER sprach 1905 wegen des Auftretens von Pseudorosetten von Gliomen. WIESEL widersprach im gleichen Jahr und wies auf die Ähnlichkeit der Geschwulst mit der embryonalen Nebenniere hin. In der gleichen Epoche berichtete PEPPER 1901 über 6 Sarkome der Nebennieren, alle mit Lebermetastasen, und HUTCHINSON 1907 über Fälle mit Schädel- und Knochenmetastasen. Seither wird vom Metastasierungstyp PEPPER bei Lebermetastasen hauptsächlich von der rechten Nebenniere ausgehend, und vom Metastasentyp HUTCHINSON bei alleinigem Befall des Skelettsystems, ausgehend von der linken Nebenniere, gesprochen.

In der dritten Epoche schließlich wies WRIGHT 1910 den sympathischen Ursprung der Geschwülste nach und nannte sie Neuroblastome. HERXHEIMER konnte 1914 Nervenfasern in den Geschwülsten nachweisen. Er prägte den Begriff "Neuroblastoma sympathicum".

BAILEY und CUSHING (1926) stellten zum erstenmal eine Korrelation zwischen Pathologie und Prognose her.

Das in letzter Zeit besonders starke Interesse am Neuroblastom führte zu einem ersten Kongress im Jahr 1967, bei dem ausschließlich Fragen dieses Tumors behandelt und diskutiert wurden (s. u. Conference 1967).

III) SYSTEMATIK DER TUMOREN DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS

1) KLASSIFIZIERUNG UND ENTWICKLUNGSGESCHICHTE

Die Tumoren des sympathischen Nervensystems lassen sich histogenetisch von den anderen Tumoren des Nervensystems abgrenzen. UNGEHEUER und HARTEL (1968) teilen die peripheren neurogenen Tumoren wie folgt ein:

- a) Tumoren, die von den Nervenscheiden ausgehen: Neurinome (= Neurilemmom, = Schwannom)
- b) vom Sympathikus ausgehende Tumoren: Ganglioneurome, Sympathoblastome, Sympathogoniome
- c) vom paraganglionären Gewebe ausgehende Tumoren: Phäochromozytome und Glomustumoren

Entwicklungsgeschichtlich sind Neuroblastom und Ganglioneurom neuroektodermaler Herkunft, aus Zellen, die von der Neuralleiste ventralwärts wandern und neben den sympathischen Ganglien auch Spinalganglien und Paraganglien bilden. Diese Zellen nennt WIESEL (1902) Sympathogonien. Sie erscheinen beim Embryo zuerst im thorakalen Bereich und wandern nach kranial und kaudal, wobei gleichzeitig der sympathische Grenzstrang und viszerale sympathische Ganglien entstehen. Aus den viszeralen Ganglien wandern die Sympathogonien schließlich in das Gebiet der künftigen Nebennieren ein. Durch ähnliche Wanderung entstehen neben einem konstanten großen Paraganglion (ZUCKERKANDL) weitere im Retroperitonealraum verstreute kleine Paraganglien (WATZKA 1943).

Aus den Sympathogonien beginnen sich etwa in der zehnten Embryonalwoche chromaffine Zellen und sympathische Ganglienzellen zu differenzieren. Diese Differenzierung dauert in der Nebenniere bis nach der Geburt und selbst bis ins Er-

wachsenenalter an (WIESEL 1902). Als Ergebnis dieser Vorgänge sind im Nebennierenmark vor allem chromaffine Zellen anzutreffen.

Die histogenetische Einteilung der nicht-chromaffinen Sympathikustumoren kann nach der Differenzierung der Sympathogonien über sog. Sympathoblasten zur sympathischen Ganglienzelle vorgenommen werden. Danach können Neubildungen als Sympathogoniome (aus den Sympathogonien), als Sympathoblastome (aus den Sympathoblasten) und als Ganglioneurome bzw. Gangliozytome (aus den sympathischen Ganglienzellen) hervorgehen. BECKWITH (1968) hält eine Entstehung der Neuroblastome aus anderen Abkömmlingen der Neuralleiste für möglich, so von paraganglionären Zellen oder von SCHWANN'schen Zellen.

Im angloamerikanischen Schrifttum ist diese von HERZOG (1955) vertretene Einteilung zugunsten des Sammelbegriffs "Neuroblastom" verlassen worden, da sich zeigte, daß die Reifungsgrade im gleichen Tumor sehr breit gestreut sein können (JANSEN 1964), und daß alle Übergänge zwischen Sympathogoniomen und Ganglioneuromen möglich sind. Die Übergangsformen werden heute nach einer Bezeichnung von ROBERTSON (1915) in der heute verbreitetsten Klassifizierung nach RUSSEL und RUBINSTEIN (1959) als Ganglioneuroblastome bezeichnet, während die unreiferen, histologisch "malignen" Formen die Neuroblastome im engeren Sinne darstellen. Diese Klassifizierung in drei Stufen (Neuroblastom - Ganglioneuroblastom - Ganglioneurom) haben auch wir übernommen.

Erwähnt sei die über die Sympathikustumoren hinausgehende Klassifizierung verschiedener neurogener Tumoren durch ZÜLCH (1956), der die Sympathikusgeschwülste mit den Medulloblastomen des Metencephalons, den Pinealoblastomen und den Retinoblastomen zur Gruppe der neuroepithelialen Tumoren zusammenfaßt. Das Retinoblastom zeigt typischerweise eine Rosettenformation der Zellen, wie sie auch beim Neuroblastom nicht selten angedeutet ist.

2) ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Die Ursache und Entstehung der Neuroblastome ist weitgehend ungeklärt. Die Tatsache, daß der Tumor angeboren vorkommt (BACHMANN 1972), läßt eine pränatale Entstehung vermuten. BECKWITH und PERRIN (1963) trafen in einem

Sektionskollektiv bei Kindern unter 3 Monaten Anhäufungen von unreifen Sympathogonien, die sie als Neuroblastom in situ bezeichneten, vierzigmal so oft an als klinisch im selben Alter manifest werden. Diese "In-situ-Neuroblastome" sollen sich spontan bis zum Ende des dritten Monats ohne klinische Zeichen zurückbilden. Es liegen nur wenige Berichte von Erkrankungen vor, die sich bereits in der Vorgeburtsperiode manifestiert haben, sehr eindrucksvoll als metastasierende Neuroblastome mit Aussaat in die Plazenta (STRAUSS 1964; ANDERS 1970). PETERSON (1968) nimmt in diesem Zusammenhang an, daß die von BECKWITH beschriebenen Zellanhäufungen nach der intrauterinen Zeit irgendwie zur Reifung angeregt oder aber unterdrückt werden. Da sich der von LEVI-MONTALCINI 1964 gefundene Nerve-Growth-Factor (NGF) nach WAGHE (1970) entgegen BURDMANN (1964) nicht speziell auf die Neuroblastomerkrankung beziehen läßt, sind hierauf beruhende pathogenetische Überlegungen fraglich geworden.

Eine rein embryonale Natur der Geschwulstzellen wird von KING (1961) und von WILLIS (1967) vertreten. Danach sind die Neuroblastomzellen nichts anderes als im embryonalen proliferierenden Stadium verharrende Sympathogonien. Im Einklang damit steht, daß nach DÖRR (1970) stets Anhäufungen unausgereifter Sympathogonien in der gesunden Nebenniere gefunden werden, wenn sich in der anderen Nebenniere ein Sympathogoniom entwickelt hat.

Eine dysontogenetische Komponente in der Genese des Neuroblastoms legen Befunde häufiger ektopischer Nebennieren beim Menschen (GRAHAM 1953) bzw. assoziierter Mißbildungen (SY 1968) nahe. Es waren aber keine bestimmten Mißbildungen besonders häufig. MILLER (1968) konnte an 1 535 Fällen keine signifikante Häufung von Mißbildungen beim Neuroblastom finden. Die Annahme postzygotischer, gleichzeitig teratogener Störungen durch SY verliert dadurch an Gewicht.

Sporadische Fälle familiärer Häufung (ULLRICH 1970) geben zytologischen Befunden von Chromosomenanomalien eine Bedeutung (sog. double minute chromatin bodies, COX 1965; NICHOLS 1968). WAGGET veröffentlichte 1973 die fünfte und sechste Familie in der Weltliteratur mit schlüssigen Zwillingsmanifestationen. Der eindrucksvollste dieser Fälle wurde von CHATTEN und VOORHESS 1967 beschrieben, bei dem vier Zwillingspaare aus verwandten Familien Neuroblastome hatten.

Die Virusätiologie wurde auf dem Kongreß des Jahres 1967 diskutiert (s. u. Conference 1967), hierauf zu beziehende jahreszeitliche Schwankungen wurden aber von MILLER (1968) nicht gefunden.

Von allen Überlegungen zur Pathogenese bleibt die Tatsache, daß Neuroblastome schon intrauterin entstehen können, weiterhin beachtenswert.

3) BIOLOGIE DER NEUROBLASTOME UND GANGLIONEUROME

Obwohl diese Tumoren als seltene Ereignisse in ihrer Biologie schwer zu beurteilen sind, kommen viele Autoren zu ähnlichen Ergebnissen.

3a) Häufigkeit

Das Neuroblastom dürfte etwa 5 - 10 % aller kindlichen Malignome ausmachen (KISSANE 1967, BECKER 1969, BACHMANN 1972). PETERSON (1968) gibt eine Relation zur Population von 5 - 10 Erkrankungen jährlich pro 1 Million Kinder bis zum 15. Lebensjahr, bzw. von 30 Erkrankungen jährlich auf 1 Million Lebendgeburten an.

3b) Alters- und Geschlechtsverteilung

Von fast allen Autoren wird eine charakteristische Altersverteilung berichtet: 1/3 der Erkrankungen manifestiert sich bis zum 1. Lebensjahr, danach fällt die relative Häufigkeit, bezogen auf das Lebensalter, exponentiell ab (PETERSON 1969), mit einem 50-Prozent-Wert um die Zwei-Jahres-Grenze. Geringfügige Abweichungen des Medians nach oben (GROSS 1959) oder nach unten (SUTOW 1970; Conference 1967) kommen vor. Nur VARKARAKIS (1973) registriert einen um 2 - 3 Jahre späteren Altersgipfel.

Die Geschlechtsverteilung ist nach großen Statistiken praktisch gleich (MILLER 1968; BACHMANN 1972).

c) Histologie

Histologisch findet man je nach Differenzierungsgrad mehr oder weniger zellreiche Tumoren aus lymphoiden Zellen, die fast ohne Zytoplasma sind, daneben unter Umständen reifere Zellen mit aufgelockertem ovalem Kern und größerem Plasmasaum. Rosettenbildung ist nicht besonders häufig (KAUFMANN 1961), bindegewebige Septierung und alveoläre Gliederung kommt vor. Elemente höherer Differenzierung sind nach BECKWITH (1968) Neurofibrillen, Kernvergrößerung,

klare Zellgrenzen, gesteigerte Eosinophilie. Der gleiche Autor unterscheidet zwischen vier histologischen Graden, wobei er die undifferenzierten Formen am häufigsten beobachtete, nämlich Grad III (unter 5 % differenzierte Elemente) und Grad IV (völlig undifferenziert).

Beim Ganglioneurom ist das Zellbild durch NISSEL-Granula und gangliozytäre Zellformen charakterisiert; reichliche Lipofuszeineinlagerung kommt vor, das Faserwerk steht absolut im Vordergrund (KAUFMANN 1961). Nach BOLANDE (1970) ist lymphatisches Gewebe typisch.

Beide Tumorarten neigen zu regressiven Veränderungen, vor allem zur Verkalkung.

Makroskopisch ist das Neuroblastom knollig-höckrig und erscheint bindegewebig gekapselt. Bilaterale Ausbreitung kommt vor. Das Wachstum ist vorwiegend verdrängend, auch wenn lokale Infiltration vorkommt. Die Schnittfläche erscheint weißlich - gelblich, grau oder bunt. Das Geschwulstinnere ist häufig nekrotisch.

3d) Lokalisation

Das Neuroblastom kann überall auftreten, wo sympathisches Gewebe vorhanden ist, es bevorzugt aber eindeutig die retroperitoneale Lage. Zwei Drittel aller Tumoren gehen von einer der beiden Nebennieren aus, ohne besondere Seitenbevorzugung (BACHMANN 1972), FORTNER (1968) fand nur 50 %, KINTZEL (1965) aber 87 % in den Nebennieren. Der Rest verteilt sich auf den Bauch- und Beckenraum sowie auf Hals und Brust, hier immer in dorsaler Lage paravertebral. Nach HECKER (1968) machen die neurogenen Geschwülste 26,5 % der Mediastinaltumoren aus. Die Ganglioneurome liegen bevorzugt im Mediastinum (STOUT, zit. n. KAUFMANN 1961).

Eine Besonderheit in der Lokalisation weisen die primär oder sekundär intraspinalen epidural gelegenen Neuroblastome auf, da sie das Rückenmark komprimieren. Meist handelt es sich um sog. Sanduhrtumoren, die deshalb so genannt werden, weil je ein intraspinaler und ein meist größerer extraspinaler Anteil durch eine Gewebsbrücke in einem Foramen intervertebrale verbunden ist. Da diese Gewebsbrücke nur sehr schmal ist, scheint die gesamte Tumormasse an dieser Stelle eingeschnürt wie der Sand in einer Sanduhr. Die Neuroblastome stellen zwischen 1/50 und 1/5 der das Rückenmark komprimierenden Tumoren

(vgl. FEEGER 1965), unter den Sanduhrumoren des Kindesalters stehen sie aber an erster Stelle. Ihr Ursprung ist meist extraspinal anzunehmen (NITTNER 1956).

3e) Metastasierung

Metastasen treten beim Neuroblastom bereits frühzeitig auf. GRISWORD (1964) spricht von 70 - 80 % Metastasen bei Diagnosestellung, RICE (1966) von 92,6 %, GROSS (1959) von 70 %. Lymphogene Lebermetastasen (Typ PEPPER) treten gehäuft im ersten Lebensjahr auf (GROSS 1959; WEICKER 1962), nach BACHMANN (1972) in auffallend hoher relativer Häufigkeit bei angeborenen Formen, während hämatogene Skelettmetastasen, typischerweise in Schädel, Orbita und langen Röhrenknochen, vor allem im späteren Lebensalter beobachtet werden. WIEBERDINK (1957) erklärt dieses unterschiedliche Metastasierungsverhalten damit, daß der Typ PEPPER intrauterin entsteht und deshalb gemäß den fötalen Kreislaufverhältnissen metastasiert.

Knochenmetastasen können histologisch schwierig von den EWING-Tumoren abgrenzbar sein, so daß WILLIS in den EWING-Sarkomen bei Kindern Neuroblastometastasen vermutet.

Nach GROSS (1959) verteilen sich die Metastasen in absteigender Häufigkeit auf Knochen, regionale Lymphknoten, Leber, Schädel und/oder Hirn, Lungen, Haut (Typ SMITH, 1932), Nieren, Milz, Nebennieren und andere Organe. Nach BACHMANN (1972) gehören jedoch Lungenmetastasen zu den ausgesprochenen Seltenheiten.

3f) Klinisches Stadium

Viele Autoren teilen die Tumorausbreitung nach ihrem Ausmaß in Stadien ein, wobei zusätzliche klinische Daten Berücksichtigung finden. In der angloamerikanischen Literatur gewinnt die Stadieneinteilung nach EVANS (1971 a) an Boden, die folgende vier Stadien angibt:

Stadium I): lokal begrenzt - homolateral

Stadium II): regional ausgedehnt, aber homolateral

Stadium III): regional ausgedehnt, aber bilateral

Stadium IV): Stadium III mit Fernmetastasen

Stadium V_G): homolateral, mit Leber-, Haut- oder mit röntgenologisch unsichtbaren Knochenmetastasen

Wir verwenden die Stadieneinteilung nach LAMPERT und PINKEL, die in Tab. 9 angegeben ist.

3g) Spontanremission

Das Neuroblastom kann spontan heilen, in 1 - 2 % der Fälle nach DRUKKER (1965), in 5 - 10 % der Fälle im Säuglingsalter nach BILL (1969). Solche Spontanheilungen können einmal auf dem Wege der Ausreifung, zum anderen durch regressive Veränderungen (WYATT und FARBER 1941) vor sich gehen. Der Ausreifung kommt quantitativ nach BECKWITH (1968) nur eine sehr untergeordnete Rolle zu. Ein ausgereiftes Ganglioneurom innerhalb eines unreifen Neuroblastoms wurde zum ersten Mal von MARTIUS 1913 beschrieben. BERZEL (1968) fand 6 Fälle spontaner Ausreifung in der Literatur.

Allgemein gilt das Neuroblastom als häufigster spontan heilender maligner Tumor vor dem Hypernephrom, dem Choriokarzinom und dem malignen Melanom, wobei beim Neuroblastom 80 % der Spontanremissionen innerhalb des ersten Lebensjahres stattfinden (VERONESI 1967; EVERSON und COLE 1966). Als pathogenetische Faktoren für spontane Neuroblastomheilungen kommen nach neuerer Auffassung (BILL 1969) vor allem immunologische Vorgänge in Betracht.

KOLDOVSKY (1969) erblickt im Vorkommen von Spontanheilungen, in der Infiltration eines Tumors durch Immunzellen sowie in dem Vorkommen maligner Zellen ohne Tumorstadium indirekte Beweise für immunologische Vorgänge bei Krebs allgemein.

BILL (1968) hat speziell für das Neuroblastom die Mechanismen der Rückbildung untersucht und kommt zu dem Ergebnis, daß der Nerve-Growth-Factor (NGF) wahrscheinlich keine Rolle dabei spielt, wohl aber die Anwesenheit von Lymphozyten und Plasmazellen im Tumorgewebe. In einer anderen Arbeit (BILL 1970) hat der gleiche Autor den Stand der Erkenntnisse über die Immunvorgänge beim Neuroblastom zusammengefaßt und hierbei folgende Feststellungen getroffen:

- Patienten mit guter Prognose zeigen Lymphozyten im Tumorgewebe.
- Die für Neuroblastomzellen letalen Immunvorgänge sind zellulärer, weniger konstant humoraler Natur.
- Blockierende Antikörper (HELLSTRÖM 1969) beeinflussen die Tumoralabwehr negativ. Bei immunanregender Therapie besteht theoretisch deshalb die Gefahr eines immunologischen Enhancements.

- Bei Säuglingen soll eine gute Prognose mit einem hohen Lymphozytenanteil im peripheren Blut korreliert sein.

4) KLINIK

4a) Diagnose

Anamnese und Symptome sind im Regelfall uncharakteristisch: Gewichtsabnahme, Hinfälligkeit, Fieber, Anämie, Durchfälle, anfallsweise Leibschmerzen, Hämaturie, unklare Blutdruckerhöhung und rheumatoide Muskel- und Gelenkschmerzen sind bei dieser Erkrankung auftretende Zeichen, die den lokalen Symptomen vorausgehen können. Unter Umständen wird ein palpabler Tumor im Bauchraum von den Eltern entdeckt. Reife Formen werden häufig nur durch Zufall entdeckt, wie z. B. mediastinale Tumoren bei Thoraxaufnahmen (MARSDEN und STEWARD 1968). Schmerzen, Husten und Dyspnoe können der Entdeckung mediastinaler Tumoren vorausgehen (DREWS 1970). Am Hals sichtbare Manifestationen können mit einer entzündlichen Lymphknotenschwellung zunächst verwechselt werden, bei starker Bauchauftreibung mit Aszites ist ein Nephroblastom (WILMS-Tumor) auszuschließen (LAMPERT 1972).

Rückenmarkskompression durch epidurale Prozesse kann zu neurologischen Ausfällen von flüchtigen Sensibilitätsstörungen über Neuralgien bis zum kompletten Querschnittssyndrom führen. Zu den orthopädischen Symptomen gehört die Skoliose, die auf einen neurogenen Tumor dringend verdächtig ist (GANZ 1954).

Lidödeme, Protrusio bulbi durch Metastasen oder Brillenhämatome durch Stauungsblutungen ergeben ein für das metastasierende Neuroblastom pathognomonisches Aussehen ("Krötenkopf") (LAMPERT 1972).

Tumorspezifische Symptome, die auf das Vorhandensein kreislaufaktiver Substanzen schließen lassen, sind Hochdruck, exzessives Schwitzen, Kopfschmerzen, Tachykardie, Dyspnoe, Nervosität, Fuß- und Handzittern, Speien und Diarrhoe (JOUT 1970). Man trifft solche Symptome etwa in 1/10 der Fälle an (IRLE 1969; MARSDEN und STEWARD 1968).

In letzter Zeit mehrten sich Berichte über das Auftreten einer infantilen myoklonischen Enzephalopathie in engem Zusammenhang mit Neuroblastomerkrankungen

(SOLOMON 1968; BRISSAND 1969; LEMERLE 1969; BRAY 1969; MOE 1970 und MARTIN 1971). Die Symptome (myoklonische Krampfanfälle, Opsoklonus: "Tanz der Augen" und ataktische Störungen) können der Tumormanifestation vorausgehen.

Die diagnostisch bedeutsame Bauchpalpation sollte schonend sein, um eine traumatische Metastasierung zu vermeiden (HECKER, HOLLMANN und OTT 1969).

Eine wichtige Rolle spielt die Röntgendiagnostik. Mit ihrer Hilfe läßt sich durch den Nachweis von Verkalkungen und eventuell durch den Nachweis einer verlagerten normal großen Niere ohne Deformierung des Hohlsystems eine Unterscheidung zum Nephroblastom treffen. Speziellere Verfahren als das intravenöse Urogramm erübrigen sich für die Indikationsstellung zur Operation (BACHMANN 1972). BURGNER (1971) tritt für die Angiographie der Nierengefäße ein, SCHWEISGUTH (1968 a) benützt die Lymphographie zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen. "Mottenfraßartige" Herde in den langen Röhrenknochen, Dehiscenzen der Schädelnähte wie bei Leukämie oder ein typischer "Bürstenschädel" zeigen röntgenologisch Metastasen an.

Die Generalisierung der Krankheit wird durch die Knochenmarksbiopsie objektiviert. Der Nachweis einer erhöhten Ausscheidung von Katecholaminmetaboliten im Sammelurin macht die Diagnose eines Sympathikustumors wahrscheinlich.

Die Bedeutung der Katecholaminmetaboliten für die Diagnose

Die Stoffwechselaktivität des Neuroblastoms in Richtung der Katecholaminsynthese wurde seit ihrer Entdeckung durch MASON u. a. (1957) von vielen Autorengruppen untersucht und auf dem Kongreß des Jahres 1967 (s. u. Conference 1967) ausführlich diskutiert. Danach lassen sich keine Rückschlüsse aus der Metabolitausscheidung im Urin auf die Dignität des Tumors ziehen, da die Beziehung zwischen Differenzierungsgrad einerseits und abnormer Synthese, Speicherung oder raschem Abbau der Katecholamine andererseits nur locker ist. Eine abnorme Ausscheidung von Metaboliten, deren wichtigste die Vanillinmandelsäure (VMS) und die Homovanillinsäure (HVS) sind, muß sich nach erfolgreicher Tumorthherapie nicht normalisieren, wie oft angenommen wird. Sie ist deshalb kein zuverlässiges Kriterium für die Prognose (GREENFIELD 1965; SCHWEISGUTH 1968 b).

Differenzialdiagnostisch kann das Phäochromozytom abgegrenzt werden, da bei diesem Tumor im Gegensatz zum Neuroblastom die Dopaminausscheidung normal ist (SCHWEISGUTH 1968 b), während Noradrenalin (NA), Normetanephrin (NM) und die VMS stark erhöht gefunden werden. Auch die Homovanillinsäure soll normal ausgeschieden werden (VOÛTE 1968).

WILLIAMS und GREER (1963) erreichten durch alleinige Bestimmung der VMS und HVS eine 95prozentige Sicherheit in der Diagnose des Neuroblastoms. GITLOW (1970) hält das 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol (MHPG) für einen neuroblastomspezifischen Indikator. Über die Rolle weiterer Substanzen ist die Diskussion im Gange, so für das Cystathionin (GEISER 1968), das Vanillyl-Laktat (VLA) (KÄSER 1969) und das Homocystin (MÖNCH 1970).

Da das Urinsammeln über 24 Stunden mit einer diätetischen Vorperiode von 2 - 3 Tagen (ohne Nüsse und Bananen) umständlich ist, sind Schnelltests als Suchreaktionen für die Klinik von Bedeutung. Für den LA BROSSE-Fleck-Test werden nur 2 - 3 Tropfen Morgenurin benötigt (EVANS 1971 b), GITLOW entwickelte ebenfalls einen Suchtest mit hoher diagnostischer Spezifität. Ein VMS-Teststreifen, von LEONARD entwickelt, wird von HELSON (1973) kritisch beurteilt.

Die Normalwerte der Metabolitausscheidung bei gesunden Kindern sind in der Literatur sehr breit gestreut und oft wegen der Verschiedenheit der Bezugseinheiten kaum vergleichbar. Für die VMS-Ausscheidung gibt HAKUIINEN (1971) einen Literaturüberblick. Der Autor kommt nach Untersuchung der VMS-Ausscheidung gesunder Kinder in Finnland zu dem Schluß, daß die Ausscheidungswerte der 24-Stunden-Ausscheidung auf das Körpergewicht bezogen werden müssen, um altersbedingte Differenzen auszugleichen. Für gesunde Kinder zwischen 2 und 15 Jahren gilt eine VMS-Ausscheidung von 60 - 150 $\mu\text{g/kg/24 Std.}$ als normal, für Kinder von 6 - 24 Monaten sind in der Praxis die gleichen Normwerte gültig, für noch jüngere Kinder können jedoch Werte bis zu 200 $\mu\text{g/kg/24 Std.}$ normal sein.

Eine mögliche Änderung des Ausscheidungsmusters der verschiedenen Metaboliten im Verlauf macht nach HINTERBERGER (1970) die Bestimmung mehrerer Metaboliten notwendig.

Wir stellen allgemein zwei entgegengerichtete Tendenzen in der Literatur fest: Zum einen versucht man, einfache aber grobe Suchreaktionen für den praktischen Gebrauch in der Klinik zu entwickeln (Flecktest von LA BROSSE, screening-test von GITLOW, VMS-Teststreifen von LEONARD). Zum anderen werden Zweifel an der Spezifität einzelner Substanzen geäußert, was auf die viel umständlichere Erfassung des Ausscheidungsmusters mehrerer Metaboliten hinausläuft. Die Suche nach weiteren Urinmetaboliten, die mit der Erkrankung korreliert sein könnten, ist noch in vollem Gange. Außer den schon erwähnten Substanzen spielen noch andere eine Rolle, z. B. 3,4-Dihydroxymandelsäure, 3,4-Dihydroxyphenylacetat (HPA), Methoxytyramin (MT) (KÄSER 1969).

Die Stoffwechselaktivität der Neuroblastome und Ganglioneurome ist offenbar komplexer Natur und bedarf weiterer Erforschung. KUNDERT (1971) beurteilt deshalb die klinische Bedeutung der Urinuntersuchungen zurückhaltend.

4b) Therapie

Für die Therapie stehen wie bei den meisten malignen Tumoren drei Methoden zur Verfügung:

1) Die Operation. Sie sollte möglichst frühzeitig einsetzen und so viel Tumorgeewebe beseitigen wie möglich (WITTENBORG 1950; HASTINGS 1961; OBERNIEDERMAYER 1966). Von der operativen bzw. strahlentherapeutischen Reduzierung der Gesamtmasse des Tumors erwartet MATHÉ (1969) eine günstige Ausgangslage für die Chemotherapie, wie auch umgekehrt Strahlen- und Chemotherapie die Operabilität ermöglichen können (BACHMANN 1972).

Regionale Lymphknotenmetastasen sollen auf jeden Fall mit entfernt werden. Effekte der Resektion des Primärtumors auf Fernmetastasen wurden beschrieben (KOOP 1972; CHAPMAN und SHERIDAN 1960).

2) Die Röntgentherapie. Sie kommt postoperativ zum Einsatz, wobei 2 500 bis 3 500 rad pro Herd (Megavolttherapie) appliziert werden (BACHMANN 1972), beim Säugling unter 1 800 rad (D'ANGIO 1968 a) unter Umständen sogar nur 1000 rad (SCHWEISGUTH 1968 a). WILLICH (1964) beginnt bereits am Operationstag mit der Bestrahlung. Eine präoperative Bestrahlung war nach SCHWEISGUTH (1959 a) bei Kindern unter einem Jahr ohne Effekt. YOUNG (1970) empfiehlt den Schutz kritischer Nachbarorgane, vor allem der Lunge.

3) Die Chemotherapie. Hier hat sich das Cyclophosphamid (Endoxan^R) und das Vineristin durchgesetzt, und zwar in alternierender Gabe (JAMES 1965). Die Nebenwirkungen des Cyclophosphamids wurden von BACHMANN (1972) an 614 Kindern ermittelt. Er sah in absteigender Häufigkeit Leukopenie, Alopezie, Zystitis und gastrointestinale Beschwerden. BILL (1969) gibt zu bedenken, daß der immunsuppressive Effekt der Chemotherapie die immunologischen Vorgänge beim Neuroblastom stören könnte.

Das in München im Dr. von Haunerschen Kinderspital angewendete Therapie-schema ist der Tab. 22 zu entnehmen.

IV) EIGENE BEOBACHTUNGEN

Wir haben die Krankenblätter von Kindern bis zum Alter von 14 Jahren ausgewertet, die in der Zeit von 22 Jahren (1950 bis 1971) in die Münchener Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital aufgenommen worden und im allgemeinen in der Kinderchirurgischen Klinik operiert worden sind.

Wir konnten in diesem Zeitraum insgesamt 29 Fälle von Tumorerkrankungen ausmachen, die nachweislich vom sympathischen, nicht chromaffinen Nervengewebe ausgegangen waren. Hierbei war für uns die Histologie das entscheidende Kriterium.

Wir haben einige Fälle (insgesamt 6) von undifferenzierten Blastomen, bei denen nur entfernt ein eventueller Ursprung im Sympathikusgewebe erwogen wurde, in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Von den 29 beobachteten Fällen waren 27 Neuroblastome und nur 2 Fälle Ganglioneurome des Sympathikus, die wir gesondert besprechen.

Wir haben in den Jahren 1971 und 1972 die Patienten nach untersucht, die ihre Tumorkrankheit länger als 2 Jahre überlebt hatten.

EPIKRISEN DER EINZELNEN PATIENTEN

Aus Gründen besserer Übersichtlichkeit verwenden wir in den folgenden Krankengeschichten die angeführten

Abkürzungen:

♂ ♀	= männlich, weiblich
AZ	= allgemeine gesundheitliche Verfassung
Dg.	= Diagnose
EEG	= Elektroenzephalogramm
EKG	= Elektrokardiogramm
geb.	= geboren am
ICR	= Interkostalraum
IVP	= intravenöses Urogramm (Pyelogramm)
L. 1-5	= erster bis fünfter Lendenwirbel
P. E.	= Probeexzision
Th. 1-12	= erster bis zwölfter Brustwirbel

Urinbefunde an Katecholaminen und deren Metaboliten kürzen wir wie folgt ab:

Adr.	= 24-Stunden-Ausscheidung von Adrenalin (μg)
Noradr.	= " " " von Noradrenalin (μg)
Metan.	= " " " von Metanephrin (μg)
VMS	= " " " von Vanillinmandelsäure (mg)
HVS	= " " " von Homovanillinsäure (mg)
μg	= Mikrogramm

Die Altersangabe hinter dem jeweiligen Namen bezieht sich auf das Alter bei Stellung der Diagnose. Monatsangaben sind als Jahres-Zwölftel in Klammern angefügt.

A) GANGLIONEUROME

Frank A. ♂ geb. 2. 2. 60; fast 6 Jahre alt; Dg.: Februar 1966 (186/66)

Zufallsbefund eines Mediastinaltumors im Verlauf einer Operation wegen Sigma-torsion. RÖNTGEN: auf Thoraxübersicht ein Rundschatten von 9 cm Durchmesser mit Kalkeinlagerungen. OPERATION am 14. 2. 66: subtotale Tumorresektion mit teilweiser Resektion von 2 Rippen; Fortsätze in den 4. ICR verbleiben. LOKALISATION: rechtes hinteres Mediastinum in Höhe des 4. ICR; faustgroßer derber Tumor, breitbasig auf Thoraxhinterwand aufsitzend; feste Beziehungen zu Brustwirbeln und deren Querfortsätzen. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE: (Schnellschnitt) Ganglioneurom. Keine weitere Therapie.

VERLAUF: Remission seit 6 (4/12) Jahren.

Nachuntersuchung am 13. 7. 71: RÖNTGEN-Kontrollen unauffällig; Schweiß- und Wärmeabgabe streng auf nichtoperierte Seite beschränkt. Wegen der Rippenresektion in orthopädischer Behandlung.

Stella A. ♀ geb. 29. 8. 63; 5 (3/12) Jahre alt; Dg.: Dez. 1968 (2528 und 2613 68)

Seit 4 Wochen persistierender Husten und Angina, subfebrile Temperaturen. Zufallsbefund im RÖNTGEN: auf Thoraxaufnahme (wegen Bronchitis) Mediastinaltumor mit Verkalkungen; 6. Brustwirbel links seitlich destruiert und nach rechts verschoben. Bei AUFNAHME leichte Skoliose der Brustwirbelsäule. VMS 0,6 mg; Adr. 16,9 µg; Noradr. 1,0 µg. OPERATION am 20. 12. 68: totale Tumorresektion. LOKALISATION: rechts im dorsalen Mediastinum in Höhe des 5. bis 7. ICR; feste Beziehungen zur 5. bis 7. Rippe; 2,5 x 6 x 6 cm großer derber Tumor, breitbasig aufsitzend, mit Zapfen in den 5. ICR reichend. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE: Ganglioneurom. BESTRAHLUNG: präoperativ 2 100 rad in 3 Tagen, postoperativ 2 250 rad in 1 Monat.

VERLAUF: Vollremission seit 3 (6/12) Jahren

Nachuntersuchung am 16. 7. 71: RÖNTGEN-Kontrollen unauffällig. Starke rechtskonvexe Skoliose in Höhe des 6. Brustwirbels.

B) NEUROBLASTOME

1) William F. ♂ geb. 15. 11. 50; über 7 Monate alt; Dg.: Juli 1951 (51/U1/1117)

Seit 2 Monaten allgemeine Krankheitszeichen; Anschwellen des Abdomens; zuletzt Ikterus. Bei AUFNAHME in schlechtem AZ, Tumor im Oberbauch tastbar; sichtbare Schädelmetastasen, Brillenhämatom, Hautmetastase in rechter Ellen-

beuge. RÖNTGEN: Fernmetastasen in Schädel und Lunge; IVP: stumme linke Niere. NEUROLOGISCH: fehlende Bauchhautreflexe, abgeschwächte Pupillenreaktion. HISTOLOGIE: 2 Probeexzisionen erbringen Dg. Rundzellsarkom; Ster-nalpunktions-Dg.: Sympathogoniom. Stadium III/B. KEINE OPERATION. LOKA-LISATION: retroperitoneal, linker Oberbauch mit linker Nebenniere. Kindskopf-großer unverschieblicher Tumor, überschreitet die Mitte. Feste Beziehung zur Vena cava und zum Ductus choledochus. CHEMOTHERAPIE: Urethan; dabei deut-liche Rückbildung der abdominellen Tumormassen, der Schädelmetastasen und der Brillenhämatome.

VERLAUF: Tod nach 2 Monaten an Kachexie.

OBDUKTION: Primärtumor noch hühnereigroß, Metastasen im Schädel, entgegen dem Röntgenbefund nicht in der Lunge.

2) Franziska M. ♀ geb. 13. 1. 51; 1 (2/12) Jahre alt; Dg.: März 1952 (52/N2/572)

Seit 8 Monaten rezidivierende Durchfälle wie bei Zöliakie und allgemeine Krankheitszeichen. Gangstörung durch Schwächung des rechten Beins. Bei AUFNAHME palpabler unverschieblicher Tumor im kleinen Becken, auch von rektal her tastbar. RÖNTGEN: Tumor nicht erkennbar. OPERATION am 4. 4. 52: nur Probeexzision wegen Inoperabilität. LOKALISATION: retroperitoneal im linken Unterbauch und kleinen Becken; kindskopfgroßer Tumor, derb, über die Mitte reichend; feste Beziehung zur Beckenwand; regionale Metastasen nicht beschrieben. HISTOLOGIE: infiltrierend wachsendes Ganglioneurom. Stadium II/B. BE-STRALUNG: 3 300 rad in 22 Dosen in 1 Monat; zweiwöchige Unterbrechung.

VERLAUF: Langzeitremission, seit 20 Jahren, normale Entwicklung.

Nachuntersuchung am 13. 7. 71: In der RÖNTGEN-Kontrollaufnahme Tumor nicht sichtbar, rechtskonvexe Skoliose der Lendenwirbelsäule. TASTBEFUND: harte unverschiebliche Resistenz im rechten Unterbauch, unterer Anteil bis zur Symphyse und über die Mitte nach rechts reichend, oberer Anteil bis fast zum linken Rippenbogen reichend. Sonst völlig gesundes Mädchen. Im März 1972 To-talresektion des 20 Jahre verbliebenen Tumors. HISTOLOGIE: Ganglioneurom, mit möglicherweise nicht ganz ausgereiften Zellelementen.

3) Annemarie D. ♀ geb. 13. 1. 51, 2 (9/12) Jahre alt; Dg.: Sept. 1952 (52/U1/1553)

Seit 2 Monaten Erbrechen und Obstipation; seit 2 Wochen Fieberschübe bis 39° C, Zunahme des Bauchumfanges. Bei AUFNAHME auswärts palpaierter Tumor nicht mehr tastbar, Dämpfung über rechten Abdomen. RÖNTGEN: Abdomen-Übersicht und IVP unauffällig, im Thoraxbild fragliche Metastasen. OPERATION am 29. 9. 52: nur Probeexzision, nicht operabel. LOKALISATION: retroperitoneal im rechten Oberbauch mit rechter Nebenniere; kindskopfgroßer knolliger glatter Tumor, bis ins kleine Becken und über die Mitte reichend, unverschieblich, feste Be-ziehungen zu rechter Niere, Aorta, Vena cava, Ureteren und linker Nebenniere. LYMPHKNOTENMETASTASEN. HISTOLOGIE: Sympathogoniom. Stadium III/B. CHEMOTHERAPIE: Urethan, nur intraoperativ.

VERLAUF: Tod noch am Operationstag

OBDUKTION: rechte Niere infiltriert, Metastasen in der linken Niere. Fernmetastasen zwischen Schädeldach und Dura, in Brust- und Lendenwirbelkörpern, links paravertebral auf Perikard. Leber und Lunge frei!

4) Hans-Jörg Th. ♂ geb. 14. 10. 61, 7 Monate alt; Dg.: April 1962 (62/U1/621)

Seit 2 Wochen therapieresistentes Erbrechen und Durchfälle, Bronchitis, Schmerzen, mittlere Fiebertemperaturen. Bei AUFNAHME guter AZ; palpabler unverschieblicher Tumor im Bauch. RÖNTGEN: in der Abdomenabbildung Kalkschatten, im IVP Verdrängung des rechten Nierenbeckens. OPERATION am 8. 5. 62: fragliche Totalexstirpation unter Herausnahme des ileozökalen Darmabschnittes und der rechten Niere; 1 Lymphknoten verbleibt auf der Vena cava. LOKALISATION: retroperitoneal im rechten Oberbauch mit rechter Nebenniere; über faustgroßer derber Tumor mit fester Beziehung zum Colon ascendens und zur Niere. LYMPHKNOTENMETASTASEN regional. HISTOLOGIE: sogenanntes malignes Ganglio-Neurom, Niere nicht infiltriert. Stadium II/A. Keine weitere Therapie.

VERLAUF: am 4. postoperativen Tag Tod durch Pneumonie.

5) Elisabeth M. ♀ geb. 6. 3. 64 (Frühgeburt); 6 Monate alt; Dg.: September 1964 (1250/64)

Seit 8 Wochen schlechter gediehen. Seit 6 Wochen Anschwellen des Abdomens. Bei AUFNAHME in reduziertem AZ, solider unverschieblicher glatter Tumor im Bauch zu tasten, vom rechten Rippenbogen bis unter den Beckenkamm reichend. OPERATION am 23. 9. 64: nicht operabel, nur Probeexzision. LOKALISATION: linker Oberbauch, retroperitoneal mit linker Nebenniere; mandarinengroßer Tumor, bis zum unteren Beckenkamm und über die Mitte reichend. METASTASEN: in der Leber und in regionalen Lymphknoten. HISTOLOGIE: Sympathogonion. Stadium III/A. Keine weitere Therapie.

VERLAUF: Tod am 4. postoperativen Tag in Kachexie.

OBDUKTION: multiple, bis pflaumengroße Lebermetastasen. Knochenmark und Lunge frei von Tumorzellen.

6) Robert W. ♂ geb. 6. 7. 63; 1 (3/12) Jahre alt; Dg.: September 1964 (1296/64)

Seit 4 Wochen allgemeine Krankheitszeichen nach akutem Infekt. Seit 2 Wochen zunehmende QUERSCHNITTSSYMPATOMATIK: Gangstörung durch schlaffe Parese zuerst des linken, dann (stärker) des rechten Beines; Miktionsstörung (Pollakisurie) und Obstipation. Schmerz bei Beinhochstellung. Bei AUFNAHME fixierte Kyphose der unteren Brustwirbelsäule; keine Reflexe an unteren Extremitäten auslösbar; Bauchdeckenreflexe erhalten, schlaffer Sphincter ani; im rechten Ober- und Mittelbauch schwer verschieblicher, respiratorisch nicht beweglicher Tumor

tastbar. RÖNTGEN: auf Abdomenabbildung großer retroperitonealer Tumor mit Kalkeinlagerungen; im IVP Verdrängung beider Nieren nach lateral, besonders rechts; subokzipitale Myelographie: Liquorstop in Höhe Th. 11. OPERATION in 2 Sitzungen am 13. und 29. 10. 64: Sanduhrtumor! Zuerst Totalresektion des Rückentumors. LOKALISATION: epidural im Wirbelkanal in Höhe von Th. 11; 4 - 5 cm langer Tumor, rechtsseitig in die Zwischenwirbellöcher eindringend. Danach Teilresektion des abdominalen Teiles; apfelgroßer Rest verbleibt wegen Verwachsung mit den großen Gefäßen. LOKALISATION: retroperitoneal im rechten Oberbauch doppelt faustgroßer derber Tumor, über die Mitte reichend, Verdrängung der Vena cava nach vorn. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE: Sympathogoniom. Stadium II/B. BESTRAHLUNG des Resttumors in 24 Sitzungen mit unbekannter Dosis.

VERLAUF: Langzeitremission, seit 7 (8/12) Jahren

Nachuntersuchung am 3. 8. 71:

Ausgezeichneter AZ; fast vollständige Rückbildung des Querschnittsyndroms unter orthopädischer Behandlung; volle Kontinenz von Stuhl und Urin. Die neurologische Untersuchung deckt eine geringe Hypotonie des Sphincter ani auf, Abschwächung der Patellar- und Achillessehnenreflexe links gegenüber rechts; keine Pyramidenzeichen und Sensibilitätsstörungen; bei schnellem Gehen Nachziehen des rechten Beines im Sinne einer Peroneuslähmung. Überstarke Lendenlordose. Im RÖNTGEN: Verkalkungen des verbliebenen Tumoranteils rechts paravertebral vom 12. Brustwirbel abwärts gegenüber früher unverändert. VMS-Kontrolle: 1 mg.

7) Max-Josef K. ♂ geb. 27. 8. 64; 2 1/2 Monate alt; Dg.: November 1964 (1494/64)

Seit Geburt Schwierigkeiten mit der Nahrungsaufnahme und teilweise Erbrechen. Wegen rapider Verschlechterung des AZ bei fieberhaftem Infekt Einweisung in auswärtige Klinik. Dort Kreislaufkollaps. Probelaparotomie wegen Verdachts auf Invagination. Dabei Entdeckung zweier Tumoren. LOKALISATION: retroperitoneal, an der Hinterwand des kleinen Beckens in der Mitte aufsitzend. Bei der AUFNAHME in gutem AZ beidseits der Mittellinie im Abdomen je ein gänseei-großer Tumor tastbar. Im RÖNTGEN: nicht sichtbar. OPERATION am 26. 11. 64: Totalresektion; kinderfaustgroße, feste, knotige, gut abgegrenzte glatte Geschwulst. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE: Sympathogoniom mit angedeuteter Differenzierung; (abweichend, von anderem Institut: undifferenziertes kleinzelliges Sarkom, möglicherweise Infiltration eines WILMS-Tumors?). Stadium I. BESTRAHLUNG postoperativ mit 2 400 rad in 8 Einzeldosen in 14 Tagen.

VERLAUF: nach Operation röntgenologisch LUNGENMETASTASEN im Mittelfeld der linken Lunge; rascher Verfall; Entlassung in moribundem Zustand. Über-raschende Langzeitremission seit 7 (7/12) Jahren.

Nachuntersuchung am 29. 4. 72: Bericht der Eltern: rasche Erholung 8 Tage nach Klinikentlassung unter künstlicher Ernährung. Seither keine Beschwerden und in bester Gesundheit. Psychomotorisch retardiert (Kopfheben mit 1 Jahr, Laufen erst mit 25 Monaten, Enuresis nocturna, sonderschulpflichtig) Jetziger Palpationsbefund unauffällig. Im RÖNTGEN: weder Rezidiv noch Metastasen im Thorax und Schädel nachweisbar.

8) Siegfried S. ♂ geb. 14. 6. 59 als zweieiiger Zwilling, Bruder gesund!
(1957/65) fast 6 (4/12) Jahre alt; Dg.: November 1965

Vor 6 Wochen Schmerzen im rechten Oberschenkel mit Hinken im rechten Bein. Später beidseits rezidivierende Hüftschmerzen und allgemeine Krankheitszeichen; psychische Verlangsamung, wechselnde Temperaturen bis 40° C. Bei der AUFNAHME Klopfschmerz im Bereich der mittleren Brustwirbelsäule; tastbare Resistenz im rechten Oberbauch. RÖNTGEN: Nachweis eines Tumors im Abdomenbild; 5. und 11. Brustwirbel deformiert, kalkdichte Einlagerungen; im IVP Verdrängung des rechten oberen Nierenpols, der nach der selektiven Nierenarteriographie vom Tumor abgegrenzt ist; in der Sternalpunktion Sympathogoniomverdacht; Stauungszeichen im Fundus beider Augen. OPERATION am 25. 11. 65: Totalresektion. LOKALISATION: retroperitoneal im rechten Oberbauch mit rechter Nebenniere; mannsfaustgroßer harter, glatter Tumor über der rechten Niere; feste Beziehungen zur hinteren Bauchwand und zur Vena cava. Keine regionalen Metastasen. HISTOLOGIE: Sympathogoniom mit partieller Differenzierung zu einem Ganglioneurom mit Melaninbildung. Stadium III B. BESTRAHLUNG: je 1 300 rad auf 5. und 11. Brustwirbel, 1 500 rad auf linken Kieferwinkel; Abbruch nach 2 Sitzungen. CHEMOTHERAPIE anfangs mit Corticosteroiden, dann Endoxan (11 x 100 mg in 14 Tagen, dann wöchentlich 700 mg in 3 Monaten).

VERLAUF: Intrakranielle Metastasen: Nahtsprengung der Kalotte im RÖNTGEN. Osteolyse der linken Mandibula. Hinterhauptsgeschwulst. Protrusio bulbi links. Zuletzt Skelettmetastasen im rechten Oberarm und Bein. Tod nach 5 1/2 Monaten in Kachexie.

9) Thomas G. ♂ geb. 20. 12. 64; 1 (6 12) Jahre alt; Dg.: Juni 1966 (S20 u.
1605/66)

Seit 6 Monaten Ausbildung einer Skoliose, seit 3 Monaten zunehmende QUERSCHNITTSSYMPТОМАТИК; beidseitige Beinparese mit Verlust des Geh- und Stehvermögens; seit 1 Monat Blasenlähmung mit Harnträufeln, Gewichtsstillstand. Bei AUFNAHME in gutem AZ. Lähmung der Bauchdecken, Reflexe der Bauchdecken und der unteren Extremitäten erloschen; schlaffe Beinparese, Sensibilität erhalten; Blasen-Mastdarm-Lähmung. RÖNTGEN: im IVP Lateralverdrängung der linken Niere und Verkalkungsherde, Deformierung des 3. Lendenwirbels; Myelographie: Stop in L. 3 1/4. Bei Bauchpalpation Tumor fraglich tastbar. OPERATION am 22. 6. 66: Totalresektion des Rückentumors. LOKALISATION: epidural in Höhe von I. 3. HISTOLOGIE: Neuroblastom mit stellenweiser Ausdifferenzierung, "Rezidiv" nach 4 Monaten. Erneute OPERATION am 18. 11. 66: Sanduhrtumor! Totalresektion des hühnereigroßen Rezidivs an alter Stelle. Zapfen reicht durch rechten Querfortsatz nach vorne. In gleicher Sitzung: Teilresektion des abdominalen Tumoranteils unter Verbleiben des Verbindungszapfens zum Wirbelkanal. LOKALISATION: linker Mittel- und Oberbauch retroperitoneal. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE wie oben. Stadium I. BESTRAHLUNG: 3 600 rad in 6 Dosen, 3 Wochen. CHEMOTHERAPIE: verbliebener Tumorzapfen intraoperativ mit Actinomycin infiltriert.

VERLAUF: Langzeitremission, seit 6 Jahren

Nachuntersuchung am 21. 4. 71: Starke linkskonvexe Skoliose mit Thoraxasymmetrie. Rechtes Bein verkürzt, geringe Spitzfußstellung, atrophische Wadenmuskulatur; Gehbehinderung. Volle Stuhl- und Harnkontinenz. Röntgen-Kontrollaufnahmen unauffällig. VMS 3,5 mg, HVS 2,7 mg.

- 10) Petra L. ♀ geb. 5. 10. 65 (44jährige Mutter); 9 Monate alt; Dg.: Sept. 1966 (1248/66)

Seit 3 Monaten zunehmende Vorwölbung im Klitorisbereich. Keine Beschwerden. Bei der AUFNAHME in gutem AZ; Klitoris 6 cm lang, 2 cm dick. Nach Ausschluß eines adrenogenitalen Syndroms OPERATION am 5. 10. 66: Totalresektion des Tumors. LOKALISATION: Vulva; hühnereigroße knotige, abgegrenzte Geschwulst. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE: unvollständig differenziertes Ganglioneurom. Stadium I. Keine weitere Therapie.

VERLAUF: nach 3 (2/12) Jahren Rezidivverdacht an inguinalen Lymphknoten beidseits. Nach erneuter AUFNAHME Dg. Ganglioneurom aus der Lymphknotenbiopsie. RÖNTGEN: lymphangiographisch keine weiteren Metastasen. OPERATION am 15. 4. 70: Ausräumung beider Leisten von Lymphknoten. HISTOLOGIE: kein Anhalt für Tumorgewebe! CHEMOTHERAPIE mit Vincristin (6 Wochen 7 mg/Woche). Karyogramm der Mutter und des Partners ohne Abweichungen. Langzeitremission, insgesamt seit 5 (8/12) Jahren.

Nachuntersuchung am 21. 7. 71: volle Gesundheit; altersgemäße Entwicklung. RÖNTGEN-Kontrollaufnahmen unauffällig.

- 11) Rudolf Sch. ♂ geb. 27. 3. 61; über 6 (4/12) Jahre alt; Dg.: Juli 1967 (1034/67)

Seit 4 Wochen allgemeine Krankheitszeichen mit Gewichtsverlust und febrilen Temperaturen. Rezidivierende Bauchschmerzen, Erbrechen, Aufstoßen, Obstipation, Durst. Anschwellen des Bauches. Bei AUFNAHME in schlechtem AZ; im Oberbauch bis unterhalb des Nabels derber höckeriger Tumor palpabel. RÖNTGEN: im Abdomenbild und im IVP Tumor nachweisbar, im Thoraxbild links basal mandarinengroße Metastase. OPERATION am 28. 7. 67: inoperabel, Probeexzision. LOKALISATION: retroperitoneal im linken Oberbauch; von Leber und Milz bis zum Unterbauch und über die Mitte reichend; bis 7 cm dicke derbe Knoten. Multiple BAUCHMETASTASEN. HISTOLOGIE: undifferenziertes Rundzellsarkom, wahrscheinlich Sympathogoniom. Stadium III/A. CHEMOTHERAPIE mit Trenimon (60 µg/Woche in 3 Wochen).

VERLAUF: Entlassung mit Aszites und Pleuraerguß, starkes Schwitzen. Tod nach 2 Monaten. Keine Obduktion.

- 12) Sabine D.-K. ♀ geb. 21. 6. 66; fast 1 (4/12) Jahre alt; Dg.: September 1967 (1571/67 und 1257/69)

In auswärtiger Klinik wegen Nabelhernie. Dort palpabler Tumor im linken Oberbauch. RÖNTGEN: im Abdomenbild Verkalkungen im linken Mittel- und Oberbauch. Dg. einer Probeexzision: Neuroblastom. AUFNAHME in gutem AZ, sonstige Befunde wie auswärts. OPERATION am 10. 11. 67: inoperabel, nur Probeexzision. LOKALISATION: retroperitoneal im linken Oberbauch, über die Mitte weit nach vorn reichend, etwa in Höhe von Th. 12 - L. 3; feste Beziehungen zu Pankreas, Duodenum, Wirbelsäule, Aorta und Milzgefäßen. ABSIEDLUNGSMETASTASEN entlang der Wirbelsäule nach oben und unten, im Mesocolon und

Ligamentum gastrocolicum. HISTOLOGIE: Neuroblastom mit partieller Differenzierung. Stadium II B. Intraoperativer Blutdruckanstieg! BESTRAHLUNG unmittelbar nach Operation in Narkose mit 5 000 rad, zusätzlich 5 000 rad in 10 Dosen über 6 Wochen.

VERLAUF: postoperative VMS-Kontrolle 9 mg. Knochenmark nicht infiltriert. Nach 2 Jahren Wiederaufnahme wegen Verdachts auf Rezidiv im Dünndarmbereich. Im RÖNTGEN Verkalkungen unverändert, keine Metastasen. OPERATIONS-Befund am 19. 8. 69: Verwachsungen nach Bestrahlung; in einer Probeexzision keine Tumorzellen nachweisbar. Nach 1 Monat Ileozökalresektion notwendig, histologisch wiederum unauffällig.

Während Klinikaufenthalt plötzlich schwere NEUROLOGISCHE KOMPLIKATION: generalisierte Krampfanfälle, Atemstillstand, Krampfbereitschaft im EEG, erloschene Pupillenreaktionen, Miosis, Hyperreflexie mit Spastik und positiven Pyramidenzeichen in den unteren Extremitäten. Dg.: Hirnembolie?

Weiterer VERLAUF: Remission seit 4 (5/12) Jahren.

Nachuntersuchung am 15. 7. 71: gesundes, altersgemäß entwickeltes Kind; steht unter antiepileptischer Therapie, Besserung des neurologischen Zustandsbildes unter orthopädischer Behandlung. Jetzt kein Tumor im Abdomen tastbar, bohnen-große Lymphknoten inguinal und links axillar. Beinmuskulatur atrophisch, rechts Spitzfußstellung. Gehen und Stehen nicht möglich. Augenmotilität lateral eingeschränkt mit seitlichem Visusverlust; Pupillen starr, ohne Konvergenzreaktion. Bestehende Hyperreflexie und Pyramidenzeichen an unteren Extremitäten. Im RÖNTGEN: Verkalkungen unverändert, keine Metastasen in Schädel und Thorax. VMS-Kontrollen von 1969: 2,1 mg und 1,2 mg; Adr. und Noradr. unauffällig.

13) Martin W. ♂ geb. 5. 12. 67; fast 1 (2/12) Jahre alt; Dg.: Januar 1969 (Operation in Neurochirurgischer Universitätsklinik)

Vor 3 Monaten flüchtige Schwäche im rechten, später im linken Bein. Seit 9 Tagen Gewichtsabnahme und Temperaturen bis 38° C. Blasen- Mastdarmföhmung mit Obstipation und Harnträufeln, zuletzt schlaffe Parese beider Beine. Bei AUFNAHME in gutem AZ; NEUROLOGISCH: akutes Kauda-Syndrom; Areflexie beider Beine mit Sensibilitätsstörungen, Sitzen ist möglich. RÖNTGEN: in der Myelographie ein intraspinaler Tumor von Th. 12 - L. 3. In der Aortographie mit Nierenarteriographie sind die Nieren unauffällig. OPERATION am 4. 2. 68: Totalresektion. LOKALISATION: epidural im Wirbelkanal von Th. 12 bis L. 4; dunkle, daumendicke abgekapselte Tumormasse; Kompression der Dura. HISTOLOGIE: unvollständig differenziertes Ganglioneurom des Sympathikus. Stadium I. BESTRAHLUNG mit 3 000 rad in 10 Dosen in 1 Monat.

VERLAUF: postoperative Katecholaminwerte: VMS 1,3 und 1,0 mg. Adrenalin 1,0 µg, Noradr. 6,0 µg; im weiteren Verlauf neurogene Blase mit chronischer Pyelonephritis. Remission seit 3 (4/12) Jahren.

Nachuntersuchung am 12. 7. 71: normal entwickelt; geht mit Hilfe zweier Unterschenkelgehhapparate sicher. Seit kurzem stuhl- und harnkontinent; keine pathologischen Urinbefunde seit 2 Monaten. Palpation des Abdomen unauffällig; Unterschenkelmuskulatur atrophisch; Reflexe an unteren Extremitäten schwer auslösbar. Im RÖNTGEN: keine Metastasen. Katecholamine: VMS 1,7 mg; Adr. 2,1 µg; Noradr. 19,8 µg.

14) Isabella Sch. ♀ geb. 14. 11. 58: 10 (4/12) Jahre alt; Dg.: März 1969 (423 und 612/69)

Im 1. Lebensjahr Hämangiom auf linkem Oberbauch bestrahlt und dreimal operiert. Seit 6 Monaten allgemeine Krankheitszeichen, Erbrechen und Durst, Temperaturen bis 38° C. Seit 4 Monaten Kopfschmerz, seit 1 Monat Becken- und Hüftschmerz. Seit 7 Wochen zunehmende NEUROLOGISCHE Symptomatik: Gangataxie nach rechts, Absenzen, immer häufiger klonische Krämpfe der Arme mit Bewußtseinsminderung; im Anfall: Strecken der Arme, Spreizen der Finger, starrer Blick, Dyspnoe, Schmatzen. Schreien nach "Mama", Exanthem am Thorax: Anfallsdauer etwa 1 Minute. zuletzt 5 - 10 Anfälle täglich. Bei AUFNAHME in gutem AZ. Blutdruck 120/90; Pupillen weit und reaktionsschwach, Zungendeviation nach rechts. Augenfundus unauffällig. hypertoner Rigor des rechten Armes. Hyperreflexie des rechten Beines ohne Pyramidenzeichen; Verlust des Stehvermögens; spastische Hemiparese rechts). Vermehrung der Gammaglobuline auf 29,3 %. Im EEG links geringe Krampfaktivität. RÖNTGEN: Pneumenzephalogramm und linkes Karotisangiogramm unauffällig; im Hirnzintigramm fragliche Mehranreicherung links frontobasal; Skelettaufnahmen unauffällig; im IVP linke Niere durch Tumor verdrängt. Bei Bauchpalpation nicht abgrenzbarer Tumor unter linkem Rippenbogen! VMS 6,1 mg; Adr. 4,6 µg; Noradr. 75,4 µg. OPERATION am 31. 3. 69: Totalresektion. LOKALISATION: retroperitoneal im linken Oberbauch, paravertebral; 1 1/2 Faust großer, derber, höckeriger Tumor; feste Beziehungen zur Aorta und Milzvene; pflaumengroße Infiltration durchs Zwerchfell in den Pleuraraum. HISTOLOGIE: Ganglioneuroblastom. Stadium II/A. BESTRAHLUNG mit 3 500 rad in 1 Monat.

VERLAUF: ab 6. postoperativen Tag Sistieren der Anfälle; nach EEG-Befund weiterhin Funktionsstörung der linken Hemisphäre; weiterhin antiepileptische Therapie. Spastische Hemiparese rechts, v. a. des Armes. Remission seit 3 (3/12) Jahren.

Nachuntersuchung am 5. 5. 70: keine Beschwerden, aber viele Anfälle. Spastische Hemiparese unverändert. RÖNTGEN: Skoliose des Thorax nach Bestrahlung, sonst unauffällig. Katecholamine vom 12. 10. 71: VMS 7,9 mg; HVS 6,9 mg.

15) Manuela O. ♀ geb. 19. 3. 65; 4 (10/12) Jahre alt; Dg.: "Retikulumzellsarkom"; Februar 1970; Dg.: "Neuroblastom"; Mai 1971 (nicht operiert)

Seit 9 Monaten Nabelkoliken; seit 2 Monaten Schmerzen im unteren Drittel des Thorax; zuletzt allgemeine Krankheitszeichen und wechselnde Schmerzen in Rücken, Hals, Oberschenkel und Sprunggelenken. AUFNAHME in reduziertem AZ; Entwicklungsrückstand. Lymphknoten beidseits im Kieferwinkel und Hals bis kirschgroß. Knochenmarkspunktion unauffällig. Retikulozyten im Blut 76/100. Die Knochenmarkshistologie ergibt 3 x in 3 Monaten die Dg. "Retikulumzellsarkom". Leberpunktion unauffällig. RÖNTGEN: fragliche Metastasen im Schädel; LUNGENMETASTASEN im linken Mittelgeschoß, auch im Lungenzintigramm nachweisbar. CHEMOTHERAPIE mit Glucocortikoiden (Ultralan 20 mg/Tag) nach 2 Monaten erfolglos abgebrochen. In der SEROLOGIE antinukleäre Faktoren. Erneute Röntgen-Kontrolle Mai 1970: KNOCHENMETASTASEN in Becken, Oberschenkel (distaler Femur). Im IVP: Faustgroßer Tumor über linkem Nierenpol. Darauf CHEMOTHERAPIE mit Vinblastin (2,5 mg wöchentlich in 6 Wochen);

röntgenologisch Rückgang der Skelettbefunde und allgemeine Besserung bis Jahresende. Nach erneuter Verschlechterung WIEDERAUFNAHME im Mai 1971: Abdomen palpatorisch unauffällig. Probeexzision eines Lymphknotens der rechten Axilla ergibt die Dg. Neuroblastom. Stadium III/B. Dg. einer neuen Knochenmarkshistologie: 1) Neuroblastom 2) EWING-Sarkom.

VERLAUF: Protrusio bulbi rechts; Brillenhämatom, dieses verschwindet unter nochmaliger CHEMOTHERAPIE, jetzt mit Endoxan (Asta Z 4942) (50 mg/Tag in 10tätigem Stoß; Absetzen nach 2 Injektionen wegen massiver Hämaturie; danach Vincristin (1mg/Woche) und Natulan (100 mg/Woche) in 6 Wochen; zusätzlich DNR und Endoxan im Wechsel.

Nachuntersuchung am 21. 7. 71: 24 Std. -Cystathioninausscheidung stark erhöht. Verschlechterter AZ. Pflaumengroße Lymphknoten submandibulär. Hämatom und Lidschwellung am rechten Auge, Knochenaufreibung an der Stirn; palpable Resistenz im rechten Unterbauch.

VERLAUF: Zunehmender Verfall; zuletzt beidseitige Protrusio bulbi mit Brillenhämatom. Tod am 9. 8. 71 in Kachexie, 1 (4/12) Jahre nach der ersten cytostatischen Therapie.

OBDUKTION: linke Nebenniere von einem Ganglioneurom ummauert; paravertebraler Durchbruch knotigen Neuroblastomgewebes nach thorakal bis zur 7. Rippe links; Infiltration in parietale Pleura und Interkostalräume; intraspinale epidurale Infiltration in Höhe von Th. 9; Lungen entgegen dem Röntgenbefund frei. Lymphknotenmetastasen paraaortal, parailiakaal, inguinal, axillär und zervikal. FERNMETASTASEN: Mikrometastasen in der Leber, Knochenmetastasen im 3. und 4. Lendenwirbel, Femur (vor allem distales Viertel), diffus im Schädel bis zu 1,5 cm dick in Kalotte, mittlerer Schädelgrube und vorderer Schädelgrube rechts mit Durchbruch in die Orbita. Dg.: Metastasiertes Neuroblastom mit Ganglioneurom im Bereich der linken Nebenniere.

16) Elke L. ♀ geb. 31. 8. 68; 1 (5/12) Jahre alt; Dg.: Februar 1970 (246 70)

Seit 2 Wochen Erbrechen, allgemeine Krankheitszeichen und Bauchschmerzen. Einmal Kreislaufkollaps. Zusätzlich Unruhe, feinschlägiger Tremor der Hände, starker Durst, Einknicken in den Knien. Bei AUFNAHME Blutdruck 125/95; NEUROLOGISCH: starke Rumpfataxie nach rechts, Gehen und Stehen verlernt, Ataxie und Intentionstremor der oberen Extremität, Kopftremor, Zittern und Zucken um Lider und Mund; feiner Spontannystagmus ohne Richtungsbetonung, zum Teil grobe unkoordinierte Augenbewegungen. Im RÖNTGEN-Thoraxbild faustgroßer Tumor rechts hinter dem Herzen; Schädelaufnahmen und IVP unauffällig; Hirnszintigramm, EEG, Liquorbefunde und Echoenzephalogramm unauffällig. OPERATION am 13. 2. 70: Teilresektion. LOKALISATION: im hinteren Mediastinum rechts paravertebral in Höhe des 6. ICR; golfballgroßer derber Tumor, feste Beziehungen zur Thoraxwand und zur Vena azygos; einige Zapfen verbleiben im Zwischenwirbelloch. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE: unvollständig differenziertes Ganglioneurom. Stadium I. BESTRAHLUNG mit 2 000 rad in nicht ganz 1 Monat. CHEMOTHERAPIE mit Vincristin (1 mg/Woche) beginnend mit Operationstag 6 Wochen lang, dann Endoxan (200 mg/Woche) 4 Wochen lang.

VERLAUF: durch antiepileptische Therapie zeitweise Besserung des neurologischen Bildes; weiter parkinsonartiger Tremor und anfallsartige Polymyoklonien mit jetzt positiven Pyramidenzeichen; Dg.: humoralbedingter (?) metaneoplastischer Prozeß am Kleinhirn. Remission seit 2 (4/12) Jahren.

Nachuntersuchung am 12. 7. 71: körperliche Entwicklung normal; psychisch etwa 2 Jahre retardiert. Ohne Medikation (z. Zt. Levomepromazin = Neurocil) starke Ataxie. Strabismus convergens rechts, nystagmoide Zuckungen, kein Intentionstremor. In den Röntgen-Kontrollaufnahmen keine Metastasen. Vor 4 Monaten Kontrolle der VMS: 1,6 mg.

17) Christine F. ♀ geb. 21. 9. 62; 7 (6/12) Jahre alt; Dg.: April 1970 (580/70)

Seit 4 Monaten allgemeine Krankheitszeichen; wiederholt Temperaturen bis 38⁰ C. Tumorverdacht 3 Monate lang vom Hausarzt wegen unauffälligem Blutbild zurückgewiesen. Bei AUFNAHME in reduziertem AZ; palpabler harter Tumor im linken Oberbauch; bis kirschgroße Lymphknoten im Kieferwinkel, supraklavikular, axillar und inguinal. RÖNTGEN: in Abdomenabbildung netzförmige Verkalkungsherde; im IVP Tumornachweis. KNOCHENMETASTASEN in Knochenmarkspunktion nachgewiesen; Infiltration zu 91 % mit malignen Zellen. VMS 72,0 mg, Adr. 3,4 µg; Noradr. 70,6 µg. OPERATION am 10. 4. 70: Totalresektion zusammen mit linker Niere. LOKALISATION: retroperitoneal im linken Oberbauch zwischen Niere und Zwerchfell mit linker Nebenniere; 7 x 8 x 12 cm großer harter beweglicher Tumor, über die Mitte reichend; feste Beziehung zur Aorta, Vena cava und Leberpforte. Ausräumung der regionalen METASTASEN. HISTOLOGIE: Ganglioneuroblastom, Niere frei von Tumorzellen. Stadium III/B. BE- STRAHLUNG mit 3 600 rad in 18 Sitzungen in 1 Monat. CHEMOTHERAPIE-Beginn präoperativ und 6 Wochen postoperativ mit Vincristin, dann mit Endoxan (50 mg/Tag alle 10 Tage).

VERLAUF: postoperativ VMS 50,8 mg; Adr. 4,2 µg; Noradr. 71,4 µg. Knochenmark unverändert massiv infiltriert. Skoliose nach Bestrahlung. Tod nach 12 Monaten in Kachexie.

18) Eva-Maria H. ♀ geb. 11. 2. 65; 5 (2/12) Jahre alt; Dg.: April 1970 (728/70)

Seit 13 Monaten so starke Schweißausbrüche, daß man das Hemdchen auswinden konnte. Öfter Blutdruckkrisen und Tachykardie. Bei AUFNAHME in gutem AZ Entwicklungsrückstand um 1 Jahr; Schweißausbruch mit marmorierten Extremitäten; sonst mäßige Belastungsdyspnoe und Tachykardie. Konstanter Bluthochdruck mit - regitinresistenten - Spitzenwerten bis 240/180 mehrmals täglich; im EKG Linkselastung, Augenfundus unauffällig; über linkem Thorax perkutorische Dämpfung und abgeschwächtes Atemgeräusch. Im RÖNTGEN unauffälliges IVP. auf Thoraxaufnahme mit Ösophaguskontrast ein faustgroßer Tumor links im dorsalen oberen Mediastinum. Annahme eines Phäochromozytoms. VMS 24 und 19 mg; Katecholamine 416 µg/24 Std. gesamt. OPERATION am 11. 5. 70: Totalresektion. LOKALISATION: mediastinal links paravertebral in Höhe von Th. 5: 7 x 5 x 10 cm großer abgekapselter Tumor; feste Beziehung zu Foramina intervertebralia und zum Grenzstrang des Sympathikus. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE: zum Teil ausdifferenziertes Neuroblastom. Stadium I. BESTRAHLUNG mit 4 500 rad in 15 Dosen in 1 Monat. CHEMOTHERAPIE mit Vincristin präoperativ (1 mg) und postoperativ (1 mg/Woche) 6 Wochen.

VERLAUF: nach Operation keine Schweißausbrüche mehr. Absinken des Blutdruckes noch am Operationstag auf Normalwerte. Entwicklung eines HORNER'schen Symptomenkomplexes links. VMS 10,3 mg; Adr. 7,0 µg; Noradr. 134,0 µg. Volle Remission seit 2(2/12)Jahren.

Nachuntersuchung am 14. 7. 71 Beschwerdefrei; halbseitiges Schwitzen auf nichtoperierter Halsseite beobachtet; körperlich um mehr als 1 Jahr retardiert. geistig normal entwickelt. Blutdruck 110/80. HORNER-Symptomatik unverändert; Palpation, Auskultation und Röntgenbefunde unauffällig. Gesamtkatecholaminausscheidung mit 12 µg im Normbereich.

19) Robert Sch. ♂ geb. 16. 11. 67, fast 2 (7/12) Jahre alt; Dg.: Juni 1970 (1010, 1027 und 1410/70)

Angeborener Klumpfuß.

Seit 1 Woche allgemeine Krankheitszeichen und Unruhe. Seit 2 Tagen Protrusio bulbi rechts. Bei AUFNAHME in gutem AZ; derber Tumor an der rechten Schläfe. Lymphknoten überall vermehrt; unterhalb linkem Rippenbogen atemverschiebliche derbe Geschwulst tastbar. Im RÖNTGEN Schädel unauffällig, ebenso Thorax; im Abdomenbild Verkalkungen in dorsaler Milzlage. Probeexzision eines Lymphknotens, Dg.: Neuroblastom-Metastase. Nun im IVP Verdrängung der linken Niere nach lateral unten, in neuer Schädelaufnahme Verdacht auf SCHÄDELMETASTASEN in der Orbita. VMS 1,8 mg. OPERATION am 16. 6. 70; Totalsektion mit linker Niere. LOKALISATION: links retroperitoneal mit linker Nebenniere; mannfaustgroßer derber knotiger Tumor, über die Mitte reichend; Ummauerung der linken Niere und der Aorta; Infiltration durch das Zwerchfell ins Mediastinum. HISTOLOGIE: kleinzelliges Blastom, Tumorzellen nur in den Gefäßen der Niere; Strahlenschäden im Tumorgewebe. Stadium III B. BESTRAH LUNG nur präoperativ mit 500 rad auf 4 Tage verteilt. CHEMOTHERAPIE mit Endoxan intraoperativ (300 mg) und postoperativ (400 mg), dann 4 Wochen Vincristin.

VERLAUF: Soorsepis als Komplikation verdächtige Zellen in Knochenmarkspunktion; in RÖNTGEN-Thoraxaufnahme Verdacht auf Metastasen rechts paramedian. NEUROLOGISCHE Symptomatik: Hyporeflexie und positive Pyramidenzeichen (Spontan-Babinski) an rechtem Bein. Tod 5 Wochen nach Operation.

OBDUKTION: Entzündliche Strahlenreaktion der Abdominalorgane. Bakterieller Befund: Enterokokken, E. coli, Klebsiella, Proteus in der Leber. Mediastinum frei von Tumor, Schädelmetastasen in rechter Orbita und Nachbarschaft, Gehirn weitgehend destruiert.

20) Barbara M. ♀ geb. 28. 1. 65, fast 5 Jahre alt; Dg.: Dezember 1970 (2334/70)

Seit 11 Monaten allgemeine Krankheitszeichen mit Gewichtsabnahme. Seit 6 Monaten rezidivierende plötzliche Rükenschmerzen. Seit 2 Wochen Schmerzen in rechter Leiste und rechtem Bein. Kürzerdauernde "Koliken". AUFNAHME als Notfall wegen längerer "Kolik". Guter AZ; Schmerzen bei Seitbeuge nach links. Häufiges Wasserlassen. In Oberbauchmitte druckempfindlicher Tumor gut abgrenzbar. Protrusio bulbi links stärker als rechts. RÖNTGEN-Aufnahmen des

Skeletts unauffällig, ebenso IVP. Sternalpunktions-Dg. KNOCHENMARKSINFILTRATION. OPERATION am 21. 12. 70: Totalresektion mit linker Niere. LOKALISATION: retroperitoneal im linken Oberbauch mit linker Nebenniere; doppelt faustgroßer (14 x 11 x 5 cm) Tumor, derb, über die Mitte reichend; Ummauerung von linker Niere und Aorta, feste Beziehung zu Thorax- und Rückenwand; regionale METASTASEN durch das Zwerchfell bis weit ins obere Mediastinum, nach unten bis zur Arteria iliaca interna sin. HISTOLOGIE: Niere intakt; Tumorzellen im Faserstroma beim Ureter. Dg. Neuroblastom. Stadium III/B. BESTRAHLUNG präoperativ mit 1 200 rad, postoperativ mit 1 400 rad in 1 Monat, dann 1 400 rad auf Mediastinum und je 1 500 rad auf beide Halsseiten, zweimal Absetzen notwendig. CHEMOTHERAPIE mit Vincristin (1 mg/Woche) ab Operationstag 6 Wochen lang; nach Bestrahlungsende weiter mit Endoxan (50 mg/Tag).

VERLAUF: VMS postoperativ 3,8 mg; letzter Knochenmarksbefund: Vollremission. Bei Entlassung kein Verdacht auf Thoraxmetastasen. Abbruch der Therapie durch Eltern, die sich an Heilpraktiker wenden. Tod 7 Monate nach Therapiebeginn.

21) Istvan V. ♂ geb. 6. 8. 68; 2 (10/12) Jahre alt; Dg.: Juni 1971 (1125/71)

Oft Obstipation und vermehrte Schweißneigung vormittags. Zufallsbefund in routinemäßiger RÖNTGEN-Thorax-Aufnahme: kalkig durchsetzter Tumor in der unteren Hälfte des rechten dorsalen Mediastinums. Daraufhin AUFNAHME in gutem AZ; Abdomenpalpation unauffällig, ebenso röntgenologische Schädelaufnahmen und Knochenmarksbefunde. VMS 20,6 mg; HVS 18,0 mg. OPERATION am 11. 6. 71: Totalresektion. LOKALISATION im Mediastinum, rechts paravertebral in Höhe von Th. 6; golfballgroßer (6 x 5 x 4 cm) derber Tumor mit festen Beziehungen zur Thoraxhinterwand, Vena azygos und Ösophagus. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE: teilweise differenziertes Ganglioneurom. Stadium I. BESTRAHLUNG mit 3 000 rad über 1 Monat lang in 15 Sitzungen, einmal unterbrochen. CHEMOTHERAPIE mit Vincristin (0,9 mg/Woche) ab Operationstag 6 Wochen lang, kombiniert mit Endoxan (150 mg/Woche oral).

VERLAUF: Chylothorax als postoperative Komplikation; Remission seit 1 (1/12) Jahren.

Nachuntersuchung am 21. 7. 71: Klinische Befunde unauffällig. Steht noch unter Chemotherapie. Katecholaminkontrollen stehen aus.

22) Bianca G. ♀ geb. 2. 9. 68; fast 2 (10/12) Jahre alt; Dg.: Juni 1971 (1307/71)

Seit 6 Monaten rezidivierende Bauchschmerzen und erfolglose Appendektomie. Brechreiz. Seit 2 Monaten allgemeine Krankheitszeichen mit Temperaturen bis 38° C. Zuletzt wegen Anschwellen des Augenlides rechts Verdacht auf Orbitalphlegmone. Bei AUFNAHME in reduziertem AZ; submandibuläre Lymphknoten vergrößert, im Abdomen keine pathologische Resistenz tastbar. Wegen septischer Temperaturen und entzündlichem Trommelfell rechts Antrotomie. Nach Weiterbestehen des Fiebers erneute RÖNTGEN-Untersuchung: im Thoraxbild rechtskonvexe Skoliose der Brustwirbelsäule; parakardial strangförmig knotige Auftreibungen - Grenzstrang; Kalkschatten ferner rechts paravertebral, 2 cm

vor Th. 12, im Tomogramm außerhalb von Leber und Niere lokalisierbar. IVP und Schädelaufnahmen unauffällig. Jetzt Neuroblastom-Verdacht. Diffuser Druckschmerz im Abdomen, zunehmendes Hämatom nun auch über dem linken Oberlid. KNOCHENMARKINFILTRATION in einer Knochenmarkshistologie nachweisbar, Dg.: 1) Neuroblastom 2) EWING-Sarkom. Cystathionin-Ausscheidung in 24 Std. 100,5 μ Mol; VMS 105,0 mg; Metan. 1,7 μ g. OPERATION am 22. 7. 71: Totalresektion. LOKALISATION: retroperitoneal paravertebral im rechten Oberbauch mit rechter Nebenniere; über nierengroßer weicher Tumor; Ummauerung der Gefäße, besonders der Vena cava; regionale METASTASEN mit Primärtumor verbacken. HISTOLOGIE: Neuroblastom, gering gesteigerter Differenzierungsgrad. Stadium III/B. BESTRAHLUNG: mit 2 500 rad in 12 Dosen über 1 Monat. CHEMOTHERAPIE: mit Vincristin (0,9 mg/Woche) und Endoxan (180 mg/Woche) 6 Wochen lang.

VERLAUF: postoperativ VMS 4,6 mg; Metan 0,6 μ g. 2 Monate nach Operation Vollremission im Knochenmarksbefund. Bestehende Schwellung am linken Oberlid. Remission noch kein Jahr.

23) Juliane H. ♀ geb. 28. 2. 70; 1 (4/12) Jahre alt; Dg.: Juni 1971

Seit 2 Monaten Schwellung auf linker Halsseite. Zufällig Krankenhauskontakt wegen Otitis. Eine Probeexzision aus der Halsschwellung ergibt die Dg.: geringgradig differenziertes Neuroblastom, Metastase? Bei AUFNAHME in gutem AZ; knotige leicht dolente Schwellung im linken Halsdreieck tastbar; lebhafte Reflexe und motorische Unruhe; Palpation des Abdomen unauffällig; auch im RÖNTGEN ist kein anderer Primärtumor im Thorax oder Abdomen auffindbar; Knochenmarksbefund ebenso negativ. Cystathioninausscheidung gering. VMS und HVS deutlich erhöht. OPERATION am 15. 7. 71: Totalresektion. Intraoperativer Blutdruckanstieg auf 150/110. LOKALISATION: links zervikal; Haupttumor unter dem M. sternocleidomastoideus, bis zum Mediastinum und zur Schädelbasis reichend, ventraler Anteil bis zu geraden Halsmuskeln; Einmauerung von Arteria carotis, Vena jugularis und Nervus vagus. Regionale METASTASEN. HISTOLOGIE: Durchsetzung eines Ganglion sympathicum mit Tumorzellen; nur gering differenziertes Ganglioneurom. Stadium II/A. BESTRAHLUNG: mit 2 000 rad in 20 Dosen in 1 Monat. CHEMOTHERAPIE: mit Vincristin (0,7 mg/Woche) und Endoxan (150 mg/Woche) ab Operationstag 6 Wochen lang.

VERLAUF: postoperativ inkomplette Facialis- und Recurrensparese. Rezidivverdacht nach 6 Monaten, histologisch als vernarbte Lymphadenitis ausgewiesen. Remission noch kein Jahr.

24) Claudia W. ♀ geb. 19. 9. 71; fast 2 Monate alt; Dg.: November 1971 (2214/71)

Seit Geburt vor 6 Wochen zunehmend trockener Husten, zuletzt stöhnende Atmung und Zyanose. Bei AUFNAHME in gutem AZ; starke Dyspnoe, Stridor, epigastrische Einziehungen. Im RÖNTGEN-Thoraxbild Atelektase des rechten Oberlappens durch Trachealstenose; in harter Aufnahmetechnik hinter der Luftröhre gelegener Tumor mit Verkalkungen sichtbar; Neuroblastom-Verdacht; Schädelaufnahmen und Knochenmarksbefunde unauffällig. VMS 1,8 mg; HVS 6,7 mg; Metan 0,1 μ g.

In der Tracheoskopie: Kompression der Trachea 1,5 cm über der Bifurkation. OPERATION am 8. 11. 71: Totalresektion mit 4. rechter Rippe. LOKALISATION: rechtes oberes dorsales Mediastinum, die gesamte obere Thoraxapertur ausfüllend; feste Beziehung zu Rippen, Vena cava, Ösophagus und Skelettmuskeln. HISTOLOGIE: Infiltration bis in den Skelettmuskel; vorwiegend unreifes Neuroblastom, nur Einzelausdifferenzierungen. Stadium I. Keine weitere Therapie.

VERLAUF: spätere Laparotomie wegen Verdachts auf Sigmatorsion. Remission noch kein Jahr.

25) Dietmar Ö. ♂ geb. 22. 10. 70; fast 12 Monate alt; Dg. November 1971 (2422/71)

Seit 6 Monaten verstärkter Durst, allgemeine Krankheitszeichen und Gewichtsstillstand. Seit 4 Monaten zunehmendes häufiges Schwitzen, zuletzt dauernd verschwitzt. Bei AUFNAHME reduzierter AZ, Schweißnässe und Temperatur von $38,1^{\circ}\text{C}$; Blutdruck 160/100. Im linken Mittelbauch mannsfaustgroßer, derber Tumor tastbar und von Leber und Milz abgrenzbar. RÖNTGEN: im Abdomenbild Tumorschatten nachweisbar, im IVP Verdrängung des distalen Ureters links nach kaudal; übrige Skelettaufnahmen und Knochenmarksbefund unauffällig. Spottest auf Katecholamine stark positiv; VMS 19,6 mg; HVS 2,6 mg; Metan. 1,6 μg . OPERATION am 3. 12. 71: Totalresektion. LOKALISATION: retroperitoneal im linken Mittelbauch; doppelt mannsfaustgroßer, harter, gut verschieblicher Tumor, über die Mitte reichend; feste Beziehung zur Aorta. KEINE METASTASEN. HISTOLOGIE: differenziertes Neuroblastom, Lymphknoten nicht infiltriert. Stadium I. BESTRAHLUNG mit 2 020 rad in 1 Monat, 10tägige Unterbrechung. CHEMOTHERAPIE mit Vincristin (0,6 mg/Woche) und Endoxan (120 mg/Woche) ab Operationstag 3 Wochen lang.

VERLAUF: postoperativ Harnwegsinfekt. Kein Schwitzen mehr, Blutdruck auf Normwerte abgesunken. VMS 1,1 mg; Metan. 1,2 μg . Remission noch kein Jahr.

26) Andreas W. ♂ geb. 8. 3. 68; 3 (9/12) Jahre alt; Dg.: Dezember 1971 (2456/71)

Zu Beginn vor 2 Monaten Pseudokrupp, danach bleibende allgemeine Krankheitszeichen mit Gewichtsverlust, Temperaturanstieg und Blutungsneigung. Seit einigen Tagen Schmerzen im Bauch, in der Hüfte und in beiden Knien. Bei AUFNAHME in schlechtem AZ; beidseits schmerzhafte Hüftabduktion; im Bauch links über dem Nabel derber unverschieblicher, von Leber und Milz abgrenzbarer Tumor tastbar; axillär und inguinal vergrößerte Lymphknoten; im Sternalpunktat massive Ausschwemmung von Tumorzellen. RÖNTGEN: im IVP typische Verlagerung der linken Niere nach kaudal-lateral; Verschattung im Pneumoperitoneum, alle übrigen Röntgenbefunde unauffällig. OPERATION am 10. 12. 71: Totalresektion mit linker Niere. LOKALISATION: retroperitoneal im linken Oberbauch; mannsfaustgroßer Tumor mit festen Beziehungen zu Nierenkapsel, Colon descendens, Sigma, Aorta bis Bifurkation, Nierengefäßen und Ureter. Makroskopisch keine METASTASEN. HISTOLOGIE: Neuroblastom ohne Ausdifferenzierung in Richtung Ganglioneurom; Niere frei von Tumorzellen. Stadium III/B. CHEMO-

THERAPIE präoperativ mit Vincristin (1,0 mg) und Endoxan (150 mg), postoperativ fortgesetzt.

VERLAUF: VMS postoperativ 24,6 mg, Metanephrin 1,0 µg. Tod nach 4 Monaten.

27) Helmut B. ♂ geb. 1. 5. 65; 6 (7/12) Jahre alt; Dg.: Dezember 1971 (2530/71)

Seit 1 Monat Schmerzen im linken Bein und Gehbehinderung. Seit Tagen auch am rechten Bein, therapieresistent. Bei AUFNAHME AZ wenig reduziert; hinkender "Watschelgang"; Lymphknoten submandibular, axillär und inguinal derb und vergrößert; unter gespannten Bauchdecken kein Tumor tastbar. Im RÖNTGEN auf Wirbelsäulenaufnahme taubeneigroßer Tumor rechts paravertebral in Höhe von Th. 12 sichtbar, mit Kalkeinlagerungen, im IVP mandarinengroßer Tumor an gleicher Stelle; Thorax- und Skelettaufnahmen unauffällig, ebenso der Knochenmarksbefund, Screening-Test auf Katecholamine positiv; VMS 40,1 mg; HVS 43,0 mg; Metan. 3,3 µg. OPERATION am 21. 12. 71: Totalresektion. LOKALISATION: retroperitoneal zwischen rechter Niere und Zwerchfell mit rechter Nebenniere; mäßig harter mannsfaustgroßer (7,5 x 6,5 cm) Tumor, über die Mitte reichend, mit fester Beziehung zu Zwerchfell, großen Gefäßen und Leber. Regionale METASTASEN an Duodenalwurzel mitentfernt. HISTOLOGIE: Neuroblastom mit ausgedehnten undifferenzierten Anteilen und Abschnitten eines Gangliocytems; Lymphknotenbefall. Stadium III/A. BESTRAHLUNG mit 2 100 rad in 7 Dosen in 3 Wochen. CHEMOTHERAPIE mit Vincristin (1 mg) und Endoxan (200 mg) ab Operationstag und 6 Wochen weiter; Unterbrechung wegen Harnwegsinfekt.

VERLAUF: VMS postoperativ 9,8 mg, 1 Monat später 16,9 mg. Remission noch kein Jahr.

V) BESPRECHUNG

A) BESPRECHUNG DER GANGLIONEUROME

Alters- und Geschlechtsverteilung

Wir hatten es bei unseren zwei Fällen von Ganglioneurom mit fast gleichaltrigen Patienten im 6. Lebensjahr zu tun, einem Jungen und einem Mädchen. Im Verhältnis zu den Neuroblastomen war das Ganglioneurom ausgesprochen selten (2 Ganglioneurome trafen auf 27 Neuroblastome). Wegen der geringen Anzahl der Ganglioneurome läßt sich dieses Verhältnis nicht verallgemeinern.

Lokalisation

Als Ausgangsgewebe der Neubildungen ist der thorakale Abschnitt des Grenzstranges des Sympathikus anzusehen. Beide Ganglioneurome waren paravertebral im rechten dorsalen Mediastinum gelegen, zeigten Fortsätze in die Interkostalräume und hatten zu den benachbarten Rippen feste Beziehungen. Bei dem Mädchen war zudem der 6. Brustwirbel seitlich destruiert und nach rechts verschoben. Eine Behinderung der Ventilation durch den Tumor hatte wohl in diesem Fall zu bronchitischen Symptomen geführt.

Histologie

Die histologischen Befunde waren in beiden Fällen von einem Neuroblastom dadurch unterschieden, daß keine undifferenzierten Zell- oder Gewebestrukturen zu erkennen waren. Wir zitieren aus dem Befund, der mikroskopisch bei dem Tumor des Mädchens erhoben wurde.

"2,5 x 6 x 6 cm großer, grau-weißer, derber Tumor. Histologisch: z. T. durch kapselähnliches Bindegewebe begrenztes, im allgemeinen zellreiches Fasergewebe mit regelmäßigen spindeligen Zellkernen, keine Zellatypien und häufig z. T. mehrkernigen Cytoplasma-reichen Zellen mit blasigen Kernen entsprechend Ganglienzellen. Im Cytoplasma dieser Ganglienzellen häufig braunkörniges Pigment nachweisbar. Das Fasergewebe zeigt gelegentlich Entzündung durchflechtende Stränge. Stellenweise auch Auflöckerung mit einem netzartigen Faserhintergrund und z. T. auch Übergang in ein Fettgewebe ...

In manchen Bereichen gut abgrenzbar vom übrigen Gewebe Nervenfaserstränge sowie unauffällige nervale Ganglien. Stellenweise Nekrose mit entzündlicher Reaktion, gelegentlich Verkalkungen und häufig kleine Lymphocytenherde im Tumorgewebe. Diagnose: Ganglioneurom." (aus dem Pathologischen Institut der Universität München, Direktor Prof. W. Büngeler, Dr. P. Meister)

Wir weisen bei diesem Befund vor allem auf die bindegewebige Kapsel, das braunkörnige Pigment in den Ganglienzellen und auf die Lymphozytenherde im Tumor hin.

Anamnese, Symptome und Befunde

Allgemeine Zeichen einer Tumorerkrankung fehlten vollkommen. Die Skoliose des Mädchens war ebenso ortsspezifisches Symptom wie die begleitende Bronchitis. Beidemale war der Tumor nur durch Zufall entdeckt worden, im ersten Fall während eines operativen Eingriffes wegen Sigmatorsion, das andere Mal bei der Röntgenuntersuchung des Thorax wegen Bronchitis. Im zweiten Fall zeigte sich hierbei ein Tumorschatten mit kalkdichten Einlagerungen (vgl. Histologie oben), auch eine perkutorische Dämpfung war nachweisbar.

Therapie

Das therapeutische Vorgehen war nicht einheitlich. Bemerkenswert ist, daß der Junge, bei dem das Ganglioneurom nur subtotal reseziert werden konnte und der keine Bestrahlung erhalten hatte, jetzt im 7. Jahr nach der Operation wohl-auf ist. Das Mädchen erhielt vor und nach der Totalresektion des Tumors Bestrahlungen mit ultraharten schnellen Elektronen (Betatron, 18 MeV).

Prognose und Spätergebnisse

Beide Fälle verliefen sehr gut. Die Spätschäden bestanden in bleibenden, orthopädisch behandlungsbedürftigen Deformitäten des Thorax, die nur im ersten Fall operationsbedingt waren. Bei dem gleichen Jungen trat außerdem postoperativ ein halbseitiger Ausfall der Schweißsekretion auf.

Zusammenfassung

Die Ganglioneurome stellten sich als seltene Zufallsbefunde dar, mit einheitlichen biologischen Gegebenheiten in Bezug auf Alter (Kleinkind) und Lokalisation (mediastinal paravertebral). Die Prognose war in beiden Fällen sehr gut, in einem Fall auch nach alleiniger subtotaler Tumorresektion ohne Nachbestrahlung. In beiden Fällen blieben Thoraxdeformitäten zurück.

V B) BESPRECHUNG DER NEUROBLASTOME

(Hinweis: die Abkürzung "Pat. 1 - 27" weist auf die Epikrisen 1 - 27 im Kapitel IV B hin)

1) BIOLOGISCHES VERHALTEN

Zum biologischen Verhalten der Neuroblastome zählen wir deren Häufigkeit, genetisches Verhalten, ihre Verteilung auf die Geschlechter und auf das Lebensalter, den primären Sitz des Tumors, dessen histologische Reife und dessen Ausbreitung im Organismus des Tumorträgers.

1a) Häufigkeit

Die Häufigkeit der Diagnose eines Neuroblastoms ist in der Münchner Universitäts-Kinderklinik in den letzten beiden Jahren stark angestiegen. Dies geht zum Teil auf die ungleich häufigere Diagnose der thorakalen Neuroblastome zurück (vor 1970 nicht gefunden). Es bleibt abzuwarten, ob die in letzter Zeit beobachtete Häufigkeit von ca. 6 Fällen pro Jahr weiter ansteigen wird. Über die Häufigkeit im gesamten Beobachtungszeitraum können wir aufgrund der großen Schwankungen keine Angaben von allgemeiner Aussagekraft machen.

1b) genetisches Verhalten

Wir fanden keine Hinweise für eine familiäre Häufung. Wir konnten auch keine übermäßige Häufigkeit an malignen Tumoren in der Generation der Großeltern feststellen. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung 9 Großeltern, väterlicher- und mütterlicherseits, an einer Geschwulstkrankheit gestorben, und zwar an sehr verschiedenartigen Tumoren wie Lungen-, Magen-, Darm- und Leberkarzinomen.

Ein Patient hatte einen Zwillingsbruder (zweieiiges Zwillingspaar), der bei dessen Erkrankung im 7. Lebensjahr völlig gesund war (Pat. 8).

Das Alter der Mutter bei der Konzeption wich nur einmal mit 44 Jahren erheblich vom Durchschnitt ab (bei Pat. 10). Eine Chromosomenanalyse bei beiden Eltern ergab aber unauffällige Befunde.

An kongenitalen Mißbildungen fanden wir einmal einen angeborenen Klumpfuß (Pat. 19) und einmal eine Doppelniere links (nicht auf der Tumorseite) vor.

1c) Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung war in etwa gleichmäßig, von den 27 Kindern waren 13 Jungen und 14 Mädchen.

Die Altersverteilung wurde aufgrund des Alters bei Stellung der Diagnose ermittelt. Es ergab sich ein deutlicher Altersgipfel in den ersten zwei Lebensjahren, in denen 14, also die Hälfte der Patienten erkrankte. Für die über 2 Jahre alten Patienten war eine deutliche Abnahme der Häufigkeit mit dem Alter zu beobachten. Das älteste Kind (Pat. 14) stand bei Diagnosestellung im 11. Lebensjahr, das jüngste war 2 Monate alt.

Eine Übersicht über das Alter der Patienten bei Diagnose gibt Tabelle 1.

Abb. 2a zeigt in einem Histogramm die Häufigkeit der Erkrankungen pro Lebensjahr (relative Häufigkeit). Man erkennt die deutliche Abnahme der relativen Erkrankungshäufigkeit mit zunehmendem Alter nach dem zweiten Jahr.

Um die Form der Altersverteilung zu kennzeichnen, bilden wir aus den Werten der Tab. 1 die relative Summenhäufigkeiten (Abb. 3a). Die Darstellungsform der Abb. 3 ergibt sich aus der Aufsummierung der Häufigkeiten von Tab. 1 als "relative Summenhäufigkeit", wobei die Gesamtzahl $N = 27$ gleich 100% gesetzt wird. Das so erhaltene Polygon sagt aus, welcher Prozentanteil unseres Krankengutes bis zu einem bestimmten Alter erkrankt ist, oder umgekehrt, bis zu welchem Alter sich ein bestimmter Prozentsatz an Neuroblastomerkrankungen manifestiert hat.

Aus Abb. 3a geht hervor, daß sich 25% der Neuroblastome bis zum abgeschlossenen ersten Lebensjahr, 50% bis zum zweiten und 75% bis zum 5. Lebensjahr gezeigt haben. Aus der gleichen Graphik ergibt sich, daß Erkrankungen vor Vollendung des 3. Lebensjahres doppelt so häufig waren wie in höherem Alter.

Der 50-Prozent-Wert stellt den sog. Median dar. Er sagt bei Vorliegen einer schiefen Verteilung wesentlich mehr über die Verteilung aus als der arithmetische Durchschnitt, der nur bei symmetrischen Verteilungen angebracht ist. Den realen Medianwert in unserem Krankengut bezüglich der Altersverteilung erhalten wir definitionsgemäß, indem wir die Patienten nach steigendem Alter nacheinander ordnen und das Alter desjenigen Patienten herausgreifen, der den mittleren Platz (bei uns also den 14.) in der geordneten Reihe einnimmt. Der Median liegt für das Alter bei Diagnose in unserem Krankengut bei 18 Monaten.

Eine etwas abweichende Altersverteilung erhalten wir, wenn wir statt des Alters bei Diagnose das Alter beim erstmaligen Auftreten von Symptomen zugrunde legen. Trägt man diese Werte analog zu Abb. 2a und Abb. 3a auf, lassen sich genauere Angaben über das altersabhängige Auftreten des Tumors machen (Abb. 2b und 3b). Es ergeben sich folgende Unterschiede zu der Altersverteilung bei Diagnosestellung:

Abb. 2b zeigt eine deutliche Bevorzugung des ersten Lebensjahres, in dem etwa ein Drittel der Patienten erste Symptome bot. Das erste Halbjahr war gegenüber dem zweiten mit 6 : 4 Fällen nicht bedeutsam bevorzugt. In 2 Fällen (Pat. 7, 24), waren Symptome von Geburt an vorhanden, und die Diagnose wurde innerhalb der ersten 3 Monate sichergestellt. Wir nehmen deshalb in beiden Fällen angeborne Neuroblastome an. Sie sind in Abb. 3b zum Zeitpunkt Null aufgetragen.

Alter und Geschlecht:

Das Geschlechterverhältnis war bei Patienten unter 2 Jahren und bei Patienten über 2 Jahren gleich. Dieses Ergebnis kann in einer Vierfeldertafel festgehalten werden (Tab. 4). Über die Bedeutung solcher Vierfeldertafeln vgl. die folgenden statistischen Bemerkungen.

STATISTISCHE BEMERKUNGEN

Um das statistische Zusammentreffen zweier Merkmale bei den von uns gesammelten Neuroblastomfällen auf Signifikanz zu testen, verwenden wir in der vorliegenden Arbeit einen nichtparametrischen Test. Eine bestimmte Verteilungsform der Merkmale in der Grundgesamtheit setzt dieser Test nicht voraus. Er ist als FISHER's exakter Test bekannt und eignet sich dazu, Kontingenzen¹⁾ in Vierfeldertafeln mit niedriger Gesamtzahl N (ca. 20) auf Signifikanz zu testen (Literatur über Fisher's exakten Test bei HAYS 1963, S. 598 - 601, bei SIEGEL 1956, S. 96 - 104 und bei BILLETER 1972, S. 155 - 163; zum Begriff der Kontingenz vgl. CAMPBELL, S. 59).

1) Kontingenz (engl.: association) = statistisches Zusammentreffen zweier Merkmale im Hinblick auf ein drittes, in unserer Arbeit immer das Merkmal "an Neuroblastom erkrankter Patient".

Beispiel der Durchführung eines Kontingenztestes anhand von Tab. 4:

Tab. 4 hat folgende allgemeine Form:

	A1	A2	
B1	a	b	a + b
B2	c	d	c + d
	a+c	b+d	N

$A_1 = a + c$ = Anzahl der weniger als 2 Jahre alten Patienten

$A_2 = b + d$ = Anzahl der über 2 Jahre alten Patienten

$B_1 = a + b$ = Anzahl der Knaben

$B_2 = c + d$ = Anzahl der Mädchen

N = Gesamtzahl der Neuroblastompatienten

Wir fanden nun in Tab. 4 die Häufigkeitsverteilung $a = 7$, $b = 6$, $c = 7$, $d = 7$ bei einer Gesamtzahl $N = 27$.

Bei Kontingenz zwischen zwei Merkmalen weichen die Häufigkeitsproportionen in den Feldern einer Vierfeldertafel in typischer Weise von den Häufigkeitsproportionen der Randsummen ab. Der Test von FISHER hilft uns zu entscheiden, ob eine gegebene Abweichung zufällig ist oder ob sie signifikant für eine Kontingenz der Merkmale ist.

Aus den Werten jeder Vierfeldertafel nach dem obigen Muster kann nach der hypergeometrischen Wahrscheinlichkeitsfunktion die Größe pb (= Zufallswahrscheinlichkeit der Abweichung) ermittelt werden. Wenn diese Größe (pb) kleiner ist als ein frei gewählter Wert α (= Signifikanzschwelle), nehmen wir eine signifikante Kontingenz an.

Da der aus Tab. 4 ermittelte Wert pb (= 0,29) wesentlich größer als die übliche Signifikanzschwelle α (= 0,05) ist, nehmen wir an, daß bei Neuroblastompatienten Alter und Geschlecht nicht in einem statistischen Zusammenhang angetroffen werden, daß also keine Kontingenz besteht.

Für den praktischen Gebrauch des Tests gibt es Tabellen, aus denen bei gegebenen Häufigkeiten a , b , c , d direkt abgelesen werden kann, ob eine signifikante Kontingenz besteht. Wir benutzten die Tabelle (I) in: SIEGEL 1956.

HAYS weist darauf hin, daß eine kleine Gesamtzahl N die Anwendbarkeit des Tests nicht einschränkt, sofern die Stichprobe zufällig ist. Ferner betont er, daß bei ganz kleinem Stichprobenumfang eine Kontingenz sehr stark sein muß, um sich als signifikant erweisen zu können.

Mitunter schien es uns ratsam, in der vorliegenden Arbeit bei der Angabe von Häufigkeitsverhältnissen auf Grenzen des 95-Prozent-Vertrauensbereiches hinzuweisen. Außerdem wollten wir in manchen Fällen prüfen, ob eine gefundene Merkmalshäufigkeit in Relation zur Gesamtzahl der Fälle nur zufällig oder signifikant (bei $\alpha = 0,05$) von der Gleichverteilung abwich. Für beide Situationen benutzten wir die Binomialverteilung (über die Voraussetzungen vgl. CAMP-BELL, S. 204; die Konfidenzintervalle sind beim selben Autor in Abb. A1, S. 264 angegeben).

Einmal verwendeten wir den Rangkorrelationstest nach KENDALL in einer Abwandlung nach MANN als Trendtest, wie er bei BILLETER (S. 143) angegeben ist. Es handelt sich um einen sehr einfachen, verteilungsfreien Test.

Die Grundsätze, nach denen wir verfahren, sind:

- 1) Wir verwendeten nur einfache, verteilungsfreie Tests, welche den kleinen Beobachtungszahlen angemessen waren.
- 2) Wir nahmen grundsätzlich eine Signifikanzschwelle α von nicht weniger als 0,05 an.
- 3) Wir räumen ein, daß aufgrund der kleinen Beobachtungszahl schwache Zusammenhänge nicht signifikant werden konnten.

1d) Lokalisation des Primärtumors

Wir haben versucht, den jeweiligen Ausgangspunkt des Primärtumors so genau wie möglich anzugeben. In Abb. 5 und 6 sind die Tumorlokalisationen in Gruppen eingetragen. Wir haben gleichzeitig für jeden Patienten Geschlecht (Abb. 5), Alter, Histologie und Krankheitsstadium (Abb. 6) eingezeichnet, so daß Abb. 5 und 6 umfassend über die unterschiedlichen biologischen Voraussetzungen bei den beobachteten Fällen informieren.

Die Gruppe der retroperitonealen Neuroblastome war mit 20 von 27 Fällen am stärksten vertreten. Wir können aber diesen Befund nicht verallgemeinern, da die anderen Lokalisationen nicht ebenso gleichmäßig über den Beobachtungszeitraum verteilt waren wie die retroperitonealen (vgl. Abschnitt 1a).

Von den 20 Tumoren des Retroperitoneums haben wir 4 Tumoren mit besonderer Lokalisation abgegrenzt, weil sie sich in prognostischer Hinsicht von den übrigen unterschieden. Es waren dies

2 Sanduhrtumoren, wahrscheinlich intraspinaler Herkunft (Pat. 6 und 9)

2 im Unterbauch bzw. im kleinen Becken gelegene Neuroblastome (Pat. 2 und 7)

Typisch für diese besonderen Lokalisationen war ihre deutliche Distanz zu den beiden Nebennieren.

Die anderen retroperitonealen Neuroblastome gingen entweder von einer der beiden Nebennieren aus (11 Fälle) oder lagen in topographisch enger Beziehung zu diesen im Oberbauch am oberen Nierenpol (5 Fälle im linken Oberbauch). Wir haben diese 16 Fälle in Abb. 5 und dem entsprechenden Schema (Abb. 6) als Lokalisationen B (= rechter Oberbauch) und C (= linker Oberbauch) eingetragen. Die linke Seite war bei dieser Lokalisation mit 10 Fällen gegenüber 6 auf der rechten Seite nicht signifikant bevorzugt.

Im Mediastinum beobachteten wir 4 Neuroblastome (Lokalisation A in Abb. 5 und 6), die ausnahmslos paravertebral im dorsalen Abschnitt gelegen waren, also in der Gegend des thorakalen Grenzstranges. Mit einem Seitenverhältnis von 3 : 1 waren die Tumoren im rechten Mediastinum nicht signifikant häufiger als im linken. Auch die schon besprochenen 2 Ganglioneurome waren im rechten Mediastinum entstanden.

An seltenen Lokalisationen fanden wir:

- 1 intraspinale, epidural gelegenes Neuroblastom, das sich vom 12. Brustwirbel bis zur Höhe des 3. Lendenwirbels erstreckte (Pat. 13, Lokalisation D in Abb. 5 und 6)
- 1 zervikales Neuroblastom im linken Halsdreieck (Pat. 23, Lokalisation A in Abb. 5 und 6)
- 1 genital, an der Klitoris gelegenes Neuroblastom (Pat. 10, Lokalisation D in Abb. 5 und 6).

Als intraspinal sind wahrscheinlich auch die beiden Sanduhrumoren aufzufassen (Pat. 6, 9), von denen ersterer einen epiduralen Anteil in Höhe des 11. Brustwirbels und einen retroperitonealen Anteil im rechten Abdomen, letzterer den epiduralen Teil in Höhe des 3. Lendenwirbels und den retroperitonealen Teil im linken Abdomen hatte.

Eine signifikante Seitenbevorzugung unter Berücksichtigung aller Lokalisationen bestand mit einem Häufigkeitsverhältnis von rechts zu links wie 10 : 14 (vgl. Abb. 5 und 6) nicht (Konfidenzbereich für $\alpha = 0,05$ von 23 % bis 63 % für die Häufigkeit der rechten Lokalisation).

Nach Abb. 6 unterscheiden wir zweierlei Lokalisationen, die - wie in Abschnitt 1g ausgeführt - eine sehr verschiedene Bedeutung für das Krankheitsgeschehen hatten:

- 1) Tumoren der Lokalisationen A und D, denen gemeinsam war, daß sie mit Sicherheit keine Beziehungen zu den Nebennieren hatten, indem sie topographisch meist weit von diesen entfernt waren (11 Tumoren).
- 2) Tumoren der Lokalisationen B und C im rechten bzw. linken Oberbauch, welche in den meisten Fällen sicher von den Nebennieren, in wenigen Fällen von deren nächster Umgebung ausgegangen waren (16 Tumoren).

Lokalisation und Geschlecht:

Wie Abb. 5 zeigt, waren Knaben und Mädchen über die zweierlei Lokalisationen in etwa gleichem Verhältnis verteilt, in der Lokalisation (AD) 5 Knaben zu 6 Mädchen, in der Lokalisation (BC) je 6 Knaben bzw. Mädchen.

1e) Histologie

Die Neuroblastome lassen sich nur mikroskopisch von ihrer gutartigen Variante, dem Ganglioneurom, unterscheiden. Dabei sind die Grenzen vom Ganglioneurom zu weniger differenzierten Tumoren oft fließend, da die Neuroblastome praktisch in allen Graden der Entdifferenzierung vorgefunden werden. Die Skala reicht vom kleinzelligen, sarkomartig aussehenden Tumor, dessen Ausgang vom Sympathikus nur schwer nachzuweisen ist, bis zu Ganglioneuromen mit wenigen, gering entdifferenzierten Anteilen.

Wir konnten bei unserem Krankengut nur eine grobe histologische Klassifizierung (engl.: grading) vornehmen, wobei wir uns nur auf die Berichte des Pathologischen Instituts stützten. Es war uns ohne Schwierigkeit möglich, zwei Gruppen von Neuroblastomen verschiedener histologischer Reife voneinander abzugrenzen. Dabei kam uns die Tatsache entgegen, daß in letzter Zeit ein mittlerer Differenzierungsgrad als sog. Ganglioneuroblastom diagnostiziert wurde. Die histologische Einteilung war folgende:

Gruppe 1: Undifferenzierte Neuroblastome und Tumoren mit nur gering gesteigertem Differenzierungsgrad

Gruppe 2: In Anteilen ausdifferenzierte Tumoren und solche mit allgemein gesteigertem Differenzierungsgrad (= Ganglioneuroblastome)

Zur Gruppe 1 rechnen wir insgesamt 13 der 27 Tumoren. Die Zuordnung jedes Patienten ist aus Abb. 6 ersichtlich.

Wir zitieren für jede Gruppe ein typisches Beispiel aus den Berichten des Pathologischen Instituts der Universität München:

Zu Gruppe 1:

(Pat. 6); Bericht-Nr. K 4308/64, Doz. Dr. A. Georgii, Direktor Prof. W. Büngeler: "3 verschiedene Tumorstücke, in denen sich übereinstimmend mikroskopisch eine Infiltration durch kleinzelligen, durch Bindegewebe stark gegliederten Tumor findet. Tumorzellen lymphozytenähnlich und fast ohne Plasmasaum, stellenweise erhebliche Nekrosen sowie herdförmige Verkalkungen zwischen den Tumorzellen. An einigen Stellen ausgedehnte frische und ältere Blutungen mit hämorrhagischen Nekrosen. Organstrukturen nicht zu erkennen. Diagnose: Verschiedene Anteile eines Sympathogonioms."

Zu Gruppe 2:

(Pat. 18); Bericht-Nr. K 3124, Dr. P. Meister, Direktor Prof. M. Eder: "Überwiegend feinfaseriges verschieden zell dichtes Gewebe, z. T. zahlreiche große, gelegentlich ausgezogene Zellen mit blasigem Kern und deutlichem Nuk-

leolus entsprechend Ganglienzellen erkennbar. In anderen Bereichen keine deutliche Faserbildung, feinfädiges Stroma mit eingelagerten Ganglienzellen. Ein abgegrenzter Knoten aus dichten rundkernigen Zellen, nur stellenweise feinfädiger eosinroter Hintergrund erkennbar. Gelegentlich Rosettenbildungen. Auch hier vereinzelt größere Zellen entsprechend Ganglienzellen. Intakte Bindegewebetskapsel. Diagnose: Zum Teil ausdifferenziertes Neuroblastom."

Für eine geringere Malignität sprechen in der Histologie reife Ganglienzellen, Nervenfortsätze und Nervenscheiden, sowie eine intakte Bindegewebetskapsel. Rosettenbildung war in beiden Histologie-Gruppen nachweisbar, in Gruppe 1 in 8/13 der Fälle, in Gruppe 2 nur etwa halb so häufig. Ein dichter Faserfilz wurde als sog. Neuropil in letzter Zeit öfters beschrieben, welcher aber nicht in regelmäßiger Beziehung zur sonstigen Reife der Geschwulst stand.

In einem Fall der Gruppe 2 ging die partielle Differenzierung zu einem Ganglioneurom mit Melaninbildung einher (Pat. 8).

Wir beobachteten zweimal (Pat. 15 und 27) Anteile eines vollständig differenzierten Ganglioneuroms unter den Tumormassen eines undifferenzierten Neuroblastoms. Im ersteren Fall bestand bei Obduktion ein metastasiertes Neuroblastom des linken Retroperitoneums, wobei die linke Nebenniere vollständig von einem Ganglioneurom ummauert war. Wir wissen in diesem Fall nicht, ob das metastasierende Neuroblastom von Anteilen eines ursprünglichen Ganglioneuroms abstammte oder ob das gefundene Ganglioneurom ein ausgereifter Teil eines zuerst vorhandenen Neuroblastoms war. Wir wissen auch nicht, ob die in diesem Fall angewandte Chemotherapie in diesem Zusammenhang von Bedeutung war.

Histologie und Geschlechtsverteilung:

Wie Tab. 7 zeigt, waren Knaben und Mädchen auf die histologisch unterschiedenen Gruppen in gleichem Verhältnis verteilt.

1f) Ausbildung von Metastasen

Die einzelnen Tumoren zeigten ein sehr unterschiedliches Metastasierungsverhalten.

Im Retroperitoneum setzte ein Tumor häufig Abklat schmetastasen in der nä-

heren Umgebung, z. B. multiple Bauchmetastasen (Pat. 11) und Metastasen an der Duodenalwurzel (Pat. 27).

Eine infiltrative Tumorausbreitung vollzog sich meist innerhalb vorgegebener Strukturen, besonders deutlich bei den Sanduhrtumoren, wahrscheinlich von intraspinal her durch ein Foramen intervertebrale nach vorn in das nachgebliebene Retroperitoneum hinein (vgl. Pat. 6 und 9); auch der umgekehrte Ausbreitungsweg ist denkbar (vgl. Obduktionsbericht im Fall Pat. 15).

Wir beobachteten in 6 Fällen (Pat. 1, 3, 14, 15, 19, 20), daß Tumormassen von der abdominalen Seite des Zwerchfells auf die thorakale Seite ins dorsale Mediastinum durchgebrochen waren, unter Umständen bis weit in das Mediastinum hinein. Hierbei war zweimal die Pleura (Pat. 14 und 15), ein anderes Mal das Perikard (Pat. 3) befallen. Entgegen anderslautenden Röntgenbefunden war eine Metastasierung in die Lungen nie nachweisbar (vgl. dazu die Obduktionsbefunde, Pat. 1, 3, 5 und 15). Aufgrund dieser Befunde bezweifeln wir, daß im Fall einer Langzeitremission (Pat. 7) tatsächlich Lungenmetastasen vorhanden waren, da sie nur aus dem Röntgenbild diagnostiziert worden waren. Bei einem weiteren Patienten (Pat. 11), der mit röntgenologisch diagnostizierten Lungenmetastasen verstorben war, wurde keine Sektion vorgenommen. Ein klinischer Knochenmarksbefund lag nicht vor, so daß wir in diesem Fall nur die multiplen Bauchmetastasen (siehe oben) als gesichert annehmen können.

Bei retroperitonealer Lage waren meist die paraaortalen Lymphknoten befallen. Enge Nachbarschaft zu den größeren Venen wie die untere Hohlvene und die Zuflüsse zur Pfortader ermöglichten offenbar bei dieser Lokalisation eine weitergehende Tumoraussaat, sofern diese nicht sekundär über den Lymphabfluß erfolgte. Alle beobachteten Fernmetastasen waren von retroperitoneal im Oberbauch gelegenen Neuroblastomen ausgegangen. Mit 12,27 der Fälle in unserem Krankengut wäre nach der Binomialverteilung (vgl. die statistischen Bemerkungen) ($\alpha = 0,05$) mit einer Metastasierungsrate beim Neuroblastom von 65 % im ungünstigsten Fall zu rechnen. Für die retroperitonealen Neuroblastome allein liegt diese Rate bei gleichem α bei 80 %, für Tumoren der Lokalisation BC in Abb. 6 bei über 90 %!

Unter den Fernmetastasen fanden wir 10mal Knochenmetastasen, besonders im Bereich des Schädels und der Orbita, meist aber generell sowohl in das Rumpfskelett (Becken, Wirbel, Sternum) als auch in die langen Knochen der Extremitäten.

Bei Pat. 8 bestand neben einer Protrusio bulbi links eine Hinterhauptsgeschwulst; die linke Mandibula war befallen und die Nähte der Kalotte im Röntgenbild gesprengt.

Bei Pat. 19 war bei Obduktion das Gehirn durch Schädelmetastasen weitgehend destruiert.

Selten fanden wir Metastasen in die Leber (Pat. 5), in die Haut (Pat. 1) und in die Nieren (Pat. 3). Einmal (Pat. 19) wurden bei Obduktion Tumorzellen in den Nierengefäßen nachgewiesen, ohne daß das Organ makroskopisch befallen war. Im Fall von Pat. 20 war das Harnröhrenepithel intakt, obwohl Tumorgewebe das nahe Stroma infiltriert hatte. Mikrometastasen waren einmal in der Leber nachzuweisen (vgl. Obduktionsbericht bei Pat. 15).

Bei der Deformierung der Wirbelsäule im Fall von Pat. 8 kommen sowohl metastatische Prozesse als Ursache in Frage als auch Druckatrophie durch verdrängendes Wachstum wie wir sie auch bei den Ganglioneuromen beobachteten.

Nur zweimal metastasierten Tumoren, und zwar bereits nach Therapiebeginn, so massiv in die Knochen der Extremitäten, daß sich der Befall röntgenologisch sichtbar darstellte (Pat. 8 und 15). Betroffen waren die langen Röhrenknochen der Oberarme und der Beine, einmal vor allem der distale Femurabschnitt.

Tab. 8 gibt eine Übersicht über die beobachteten Metastasen.

Die früher herausgestellten Metastasierungstypen waren nur selten in Reinform auszumachen. Wir fanden nur einmal (Pat. 5) Metastasen nach Typ PEPPER. Die 1/2 Jahr alte Patientin hatte ein Neuroblastom der linken Nebenniere, das in die Leber metastasiert war, ohne Lunge und Knochen zu befallen. Nur dreimal sahen wir Metastasen nach Typ HUTCHINSON (Pat. 1, 5 und 19) mit einem Neuroblastom in der linken Nebenniere, das in die Orbita und ins Knochenmark metastasiert war.

Bei keinem unserer Patienten hat sich das Ausmaß der bei Diagnose festgestellten Metastasierung im Verlauf wesentlich geändert. Dies gilt besonders für die Patienten, die ohne feststellbare Fernmetastasen zur Klinikaufnahme kamen. Für die Prognose hat deshalb eine Einteilung der Patienten nach Ausmaß und Schwere der Metastasierung unter klinischen Gesichtspunkten besondere Bedeu-

tung. Eine solche Einteilung der Patienten in verschiedene klinische Stadien der Erkrankung (engl. : staging) haben wir von LAMPERT übernommen (Tab. 9).

Wir haben die Stadien nach Tab. 9 in Abb. 6 für jeden Patienten angegeben. Im folgenden geht es uns um eine grobe Orientierung über die Prognose im Zusammenhang mit den Stadien. Wir lassen deshalb die Untergruppen weg und fassen, um zu signifikanten Ergebnissen zu gelangen, Stadium I und Stadium II häufig zu einer Gruppe zusammen.

Wir fanden im Stadium I	9 Patienten (5 Knaben, 4 Mädchen)
im Stadium II	6 Patienten (2 Knaben, 4 Mädchen)
im Stadium III	12 Patienten (6 Knaben, 6 Mädchen)

Wie schon oben beim Alter, bei der Lokalisation und bei der Histologie sind die Geschlechter in den verschiedenen Krankheitsstadien annähernd gleichmäßig verteilt.

1g) Zusammenhang zwischen biologischem Verhalten und klinischem Stadium

Wir erwarteten, daß verschiedene Faktoren allein oder in bestimmten Konstellationen im wesentlichen bestimmt haben, ob ein Patient bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium in die Klinik kam oder nicht. Wir haben deshalb untersucht, ob und welche biologischen Größen statistisch signifikant (bei $\alpha = 0,05$) mit dem klinischen Stadium in Zusammenhang gebracht werden konnten (Untersuchung auf Kontingenz, vgl. statistische Bemerkungen). Wir berücksichtigen hierbei alle Größen, die nach unserem Vorwissen für das Stadium möglicherweise von Bedeutung hätten sein können, nämlich das Geschlecht des Patienten, die Dauer der Anamnese, sein Lebensalter, die Lokalisation des Primärtumors und dessen histologische Reife.

Da die Geschlechter in den verschiedenen Stadien ziemlich gleichartig verteilt waren, konnten wir eine signifikante Kontingenz zwischen beiden Größen nicht nachweisen.

Das gleiche läßt sich von den Anamnesezeiten in Bezug auf die Stadien sagen, wie aus Tab. 10 hervorgeht.

Zwischen Stadium und Lebensalter bestand eine signifikante Beziehung dergestalt, daß höheres Lebensalter - über 2 Jahre - und das Stadium III überzufällig häufig zusammen auftraten (vgl. Tab. 11).

Abb. 12 wiederholt die Beziehungen zwischen der Lokalisation des Primärtumors und den Stadien, wie sie in Abb. 6 dargestellt sind. Verglichen mit den Lokalisationen AD des Schemas kommt in der Lokalisation BC (Nebennieren und Umgebung) das Stadium III signifikant häufiger vor als Stadium I oder II.

Zwischen der Histologie und dem Krankheitsstadium bestand ebenfalls eine signifikante Beziehung in dem Sinne, daß die undifferenzierten Tumoren der Gruppe 1 häufiger mit dem fortgeschrittenen Stadium III vergesellschaftet waren als mit dem Stadium I oder II. Tab. 13 gibt die gefundenen Häufigkeiten im einzelnen wieder.

Es bleibt zu untersuchen, ob alle Merkmalsgruppen, die wir in Beziehung zum Stadium gebracht haben, untereinander frei von Kontingenzen waren, ob sie also homogen waren.

Für die Geschlechtsverteilung haben wir bei Besprechung der jeweiligen biologischen Größe Gleichverteilung, also Homogenität festgestellt. Annähernde Gleich-

verteilung fanden wir ferner im Kontingenztest für die Beziehung zwischen Histologie und Lokalisation ($p_b \gg \alpha$), sowie zwischen Histologie und Alter ($p_b \gg \alpha$); die entsprechenden Vierfeldertafeln sind in Tab. 14 wiedergegeben.

Eine signifikante Inhomogenität fanden wir einzig für die Lokalisation und das Alter, mit $p_b < 0,025$. (Vgl. Tab. 15)

Die in Tab. 15 festgestellte Kontingenz zwischen Lokalisation und Alter besagt, daß wir allgemein beim Neuroblastom die Lokalisation BC (Beziehung zu Nebennieren) häufiger bei Patienten über 2 Jahren, die Lokalisation AD häufiger bei Patienten unter 2 Jahren erwarten dürfen. Dies bedeutet im Hinblick auf die Stadien, daß wir nicht unterscheiden können, ob Lokalisation und Alter mit dem Stadium verknüpft sind, weil beide Größen eine Rolle für das Stadium spielen oder weil eine der beiden Größen als bedeutsame mit der anderen Größe als unbedeutender zusammenhängt.

Wenn wir die bisherigen Feststellungen zusammenfassen, ergibt sich folgendes Bild über den Zusammenhang zwischen biologischem Verhalten und klinischem Stadium beim Neuroblastom:

Während beim Geschlecht und bei der Anamnesedauer (Tab. 10) keine Beziehung zum klinischen Stadium zu erkennen ist, besteht eine solche Beziehung signifikant beim Lebensalter (Tab. 11), bei der Tumorlokalisation (Tab. 12) und bei der Histologie (Tab. 13). Hierbei sind die Stadienbeziehungen des Alters und der Lokalisation statistisch nicht voneinander unterscheidbar. Dagegen weist die Histologie eine eigenständige Beziehung zum Stadium auf.

Abb. 16 zeigt die besprochenen Verhältnisse in einer Übersicht. Die Darstellung ist so gewählt, daß die für das Stadium ungünstigen biologischen Gegebenheiten gegen die Bildmitte zu kumulieren.

Es fällt auf, daß das fortgeschrittene Stadium III nur innerhalb der gezeichneten Doppelkontur gehäuft auftritt. Die Doppelkontur umschließt die Fälle, bei denen mindestens zwei Größen in ungünstiger Weise vorlagen (vgl. Abb. 16).

Wir interpretieren diese Beobachtung dahingehend, daß umso eher ein fortgeschrittenes Stadium zu erwarten ist, je mehr ungünstige Größen in der jeweiligen biologischen Konstellation kumulieren. Bei dieser Aussage wird nicht nur die Histologie, sondern auch das Alter und die Lokalisation als eigenständige

Größe vorausgesetzt. Diese nur im letzten Punkt vom statistisch Gesicherten abweichende Interpretation wollen wir zur Diskussion stellen, weil sie sich in Abb. 16 augenfällig darbietet. Unter unserer Annahme hätten wir zu erwarten, daß - nach der Binomialverteilung - mindestens 62 % jener Neuroblastompatienten im Stadium III angetroffen werden, die zwei oder drei der ungünstigen Gegebenheiten in ihrer biologischen Konstellation aufweisen. Unsere tatsächlichen Beobachtungen enthalten nur einen einzigen Fall, der unter diesen Bedingungen nicht im Stadium III angetroffen wurde (siehe Abb. 16 Mitte oben).

Wir können im übrigen aus unseren statistischen Ergebnissen nicht ableiten, daß bestimmte Tumorlokalisation, bestimmtes Alter oder bestimmte Histologie Voraussetzungen für ein bestimmtes Stadium waren. Es könnte sich ebenso gut um Begleitphänomene oder um Folgeerscheinungen des betreffenden Stadiums handeln. Es ist z. B. denkbar, daß die histologische Reife des Tumors mit Entwicklung der Stadien eine Änderung erfährt.

2) KLINIK DER NEUROBLASTOME

In diesem Kapitel behandeln wir die Diagnose, die Therapie und den postoperativen Verlauf bei unseren Patienten

2a) DIAGNOSE

2a1) Anamnese

An besonderen Vorerkrankungen war einmal ein Herpes zoster aufgetreten (Pat. 18). Im Fall Pat. 14 war im ersten Lebensjahr ein Hämangiom auf dem linken Oberbauch bestrahlt und dreimal operiert worden. Das Neuroblastom wuchs in diesem Fall ca. 9 Jahre später retroperitoneal im linken Oberbauch.

Bei etwa 1/3 der Fälle wurde anamnestisch eine deutliche Infektneigung angegeben mit Infekten der oberen Luftwege, Pneumonie, Konjunktivitis und Otitis media.

3 Patienten kamen mit einem sichtlichen Entwicklungsrückstand zur Aufnahme (Pat. 15, 18 und 27).

Die Dauer der Anamnese stand zu der Schwere des Krankheitsbildes in keiner signifikanten Beziehung, ebenso nicht zu einer bestimmten Lokalisation. Die Streuung reichte von Anamnesezeiten von 2 Wochen bis zu 13 Monaten, mit einem Medianwert von 2 Monaten.

Eine auffallende Rolle für die Erkennung des Krankheitszustandes des Kindes durch die Mutter spielten die gewöhnlichen Impftermine im Kindesalter. In 5 Fällen fielen der Mutter erste Veränderungen nach einem Impftermin auf. Wir führen dies auf die besondere Wachsamkeit der Mutter zu dieser Zeit zurück.

2a2) Symptomatik

Unter den unspezifischen Krankheitszeichen war die Gewichtsabnahme am häufigsten (18mal). Etwa jeder 2. Patient zeigte einen allgemein reduzierten Gesundheitszustand mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit, fast ebenso häufig waren Schmerzen verschiedenster Art. Temperaturanstiege bis zu septischen Temperaturen, Blässe, Blutungsneigung, Verdauungsstörungen mit Erbrechen, Durchfall und Obstipation, nicht zuletzt psychische Veränderung und die schon erwähnte Infektneigung.

Durchfall und Obstipation traten auch im Wechsel auf. Schmerzen wurden altersbedingt im 1. Lebensjahr sehr selten angegeben.

Verdauungsstörungen, psychische Veränderung und Infektneigung trugen ohne deutliche Beziehung zu den verschiedenen Krankheitsstadien auf. In Tab. 17 sind diejenigen allgemeinen Symptome zusammengefaßt, die in den einzelnen Stadien unterschiedlich häufig waren.

Krankheitssymptome mit Bezug auf die Lokalisation von Primärtumor und Metastasen waren folgende:

Sichtbare Schwellung: Das Abdomen war 6mal aufgetrieben, einmal mit Nabelbruch, einmal mit Aszites.

Eine Protrusio bulbi war 3mal bei Diagnose vorhanden (Pat. 1, 19, 20), einmal mit sog. Brillenhämatom. 2mal sahen wir Venenzeichnung auf der Stirn.

Neurologische Symptomatik: Mit 11 von 27 Fällen nahm diese einen breiten Raum ein. Wir trafen neurologische Symptome einmal bei mediastinalem Tumorsitz an (Pat. 16), regelmäßig bei intraspinalen Sitz einschließlich Sanduhr Tumoren (Pat. 6, 9 und 13), und 7mal bei retroperitonealem Tumorsitz (Pat. 1, 2, 8, 14, 19, 20 und 27). Hierbei war meist die untere Extremität der Seite des Tumorsitzes betroffen.

Die entsprechenden Symptome waren "orthopädische Schmerzen" an den Extremitäten, Muskelschwäche, Gangstörungen bzw. Verlernen des Sitzens und Gehens beim Kleinkind.

Die neurologischen Befunde waren Sensibilitätsausfälle, Reflexveränderungen auf der erkrankten Seite und verschieden schwere, meist spastische Paresen. Bei den intraspinalen Tumoren beobachteten wir eine ausgeprägte Querschnittssymptomatik mit Ausfällen der Blasen- und Mastdarminnervation, was Harninkontinenz, Schwäche des Analsphinkters oder neurogene Obstipation zur Folge hatte. Einer der Patienten (Pat. 13) wurde mit einem akuten Kaudasyndrom aufgenommen.

Im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Tumorkrankheit sahen wir bei 2 Mädchen fokale neurologische Ausfälle zusammen mit epileptiformen Anfällen (Pat. 14 und 16):

Im ersten Fall (Pat. 14) einer 10jährigen Patientin bestand eine Gangataxie nach rechts, Verlust des Stehvermögens, Hyperreflexie des rechten Beines ohne Pyramidenzeichen sowie hypertoner Rigor des rechten Armes. Anfälle mit Absencen.

klonischen Krämpfen der Arme und Thoraxexanthem. Anfallsdauer 1 Minute. 5 - 10 Anfälle täglich. Im EEG nur geringe Krampfkaktivität, sonst keine organischen Befunde im Pneumenzephalogramm, im Karotisangiogramm links und im Hirnszintigramm. Erhöhung der Gamma-Globulin-Fraktion etwa auf das Doppelte (29,3 %) im Blut. Sistieren der zunächst therapieresistenten Anfälle 6 Tage nach Operation des Neuroblastoms im linken Oberbauch. Im weiteren Verlauf erneutes Auftreten der Anfälle und Persistieren, deutliche Hemiparese rechts, vor allem der Arme.

Im zweiten Fall (Pat. 16) einer 1 1/2jährigen Patientin bestand eine starke Rumpfataxie nach rechts, Gehen und Stehen wurde wieder verlernt; Ataxie und Intentionstremor der oberen Extremität, Kopftremor, Zittern und Zucken der periorbitalen und perioralen Muskulatur; feiner Spontannystagmus ohne Richtungsbetonung, z. T. grobe unkoordinierte Augenbewegungen. Keinerlei pathologische Befunde in der Röntgen-Schädelaufnahme, im EEG, im Hirnszintigramm, im Echoenzephalogramm und in den Liquoruntersuchungen. Nach Resektion eines thorakalen Neuroblastoms weiterhin parkinsonartiger Tremor und anfallsweise Polymyoklonien, jetzt mit positiven Pyramidenzeichen.

Die Genese der neurologischen Störungen blieb in beiden Fällen unklar, im zweiten Fall wurde jedoch ein vielleicht humoral bedingter metaneoplastischer Prozeß im Kleinhirn vermutet.

Symptome von Seiten der Atemwege: Die Atemwege waren einmal bei paratrachealem Tumorsitz (Pat. 23) bronchoskopisch sichtbar eingeengt, was Husten, Dyspnoe und Zyanose zur Folge hatte. Bronchitische Symptome beobachteten wir ein zweites Mal bei einem mediastinalen Ganglioneurom.

Orthopädische Symptome: Wir fanden eine Kyphose und 3mal eine Skoliose, bei den Sanduhrtumoren (Pat. 6 und 9) wahrscheinlich neurologisch bedingt, bei einem mediastinalen Ganglioneurom sowie bei Pat. 22 durch verdrängendes Tumorstwachstum hervorgerufen.

Lokalisierte Schmerzen: Sie traten hauptsächlich im Abdomen auf (5 Fälle), zum Teil kolikartig, zum Teil wie bei Appendizitis.

Durch Metastasen bedingte Schmerzen - meist rheumatisch in Stärke und Ort wechselnd - fanden wir bei der Diagnose in 3 Fällen (Pat. 15, 20, 26).

Für das Neuroblastoma sympathicum charakteristische Symptome dürften durch kreislaufaktive Metaboliten der Katecholaminsynthese bedingt sein. Wir zählen hierzu Durchfall, Schwitzen, Kreislaufbeschwerden und vor allem Hochdruck, der sich auch intraoperativ in 2 Fällen manifestierte (Pat. 11 und 23). Im ganzen gesehen waren solche Symptome eher selten.

Eine bemerkenswerte Hochdrucksymptomatik war bei Pat. 18 zu beobachten:

Das über 4 Jahre alte Mädchen hatte Blutdruckkrisen wie bei einem Phäochromozytom, mit regitinresistenten Blutdruckspitzen bis 240/180 mm Hg mehrmals täglich. Dabei Tachykardie und Belastungsdyspnoe sowie Schweißausbrüche, "daß man das Hemdchen auswinden konnte". Der Augenfundus war unauffällig. im Elektrokardiogramm geringe Linksbelastung nachweisbar.

Diagnose: thorakales Neuroblastom, histologisch Gruppe 2, Stadium I. Während der Operation (Totalexzision) Absinken des Blutdrucks auf Normalwerte. Im Verlauf Sistieren der Schweißausbrüche. Volle Remission seit über 2 Jahren.

In Tab. 18 geben wir eine Übersicht über die gesamte Symptomatik, mit den Häufigkeiten der Erstsymptome.

2a3) Diagnostik in der Klinik

Das Hauptgewicht der klinischen Diagnostik lag auf dem Palpationsbefund, den Röntgenbefunden und auf den Knochenmarksbefunden. Daneben wurden vor allem in neuerer Zeit (seit 1967) Urinmetaboliten des Katecholaminstoffwechsels semi-quantitativ oder quantitativ bestimmt.

Der Palpationsbefund spielte für die Diagnose "Tumor im Abdomen" eine entscheidende Rolle. Man tastete in der Regel eine derbe, knotige, nicht verschiebliche Geschwulst, die unter Umständen das gesamte Abdomen vom unteren Rippenbogen bis ins kleine Becken einnahm. Nur 3 der 20 retroperitonealen Neuroblastome waren nicht zu tasten, in 13 Fällen brachte die Palpation den ersten Tumorphinweis.

Veränderte Lymphknoten waren in 7/11 der Fälle im Stadium III tastbar, nur je einmal in den beiden früheren Stadien. Die Wirbelsäule war in 2 Fällen klopfschmerzhaft, und zwar bei einem Sanduhr tumor mit Kyphosebildung (Pat. 6) und einmal als die Wirbelsäule durch infiltratives Tumorwachstum seitlich destruiert war (Pat. 8).

Eine perkutorische Dämpfung war 3mal bei den 6 mediastinalen Tumoren vorhanden, Ganglioneurome eingerechnet.

Die üblichen Röntgen-Untersuchungen, nämlich Übersichtsaufnahmen von Abdomen, Thorax und Extremitäten sowie das intravenöse Urogramm, brachten in 11 der 29 Tumorfälle den ersten Tumornachweis, regelmäßig bei den mediastinalen Tumoren.

In den Übersichtsaufnahmen fand man 14mal einen Tumorschatten, der bei den Ganglioneuromen gut abgrenzbar war, bei den Neuroblastomen nur in 3 Fällen (Pat. 6, 16, 18). Häufig fanden sich röntgenologisch (wie auch histologisch) Verkalkungen im Tumor (13/29 der Fälle).

Im intravenösen Urogramm war der Primärtumor in der Mehrzahl der Fälle (14 von 20) nachzuweisen. Die für das Neuroblastom der Nebenniere typische Verlagerung der Niere nach lateral und kaudal war nur in wenigen Fällen zu beobachten (z. B. Pat. 19 und 26).

Unter den im Röntgenbild feststellbaren Organverlagerungen sahen wir, daß eine Niere irgendwie verlagert war (8mal), daß beide Nieren verlagert waren (1mal), daß der Ureter (1mal) und der Darm (2mal) verlagert waren. 2mal stellte sich eine Niere urographisch nicht dar.

Röntgenologische Spezial-Verfahren bestätigten in allen Fällen die mit den üblichen Verfahren erbrachte Diagnose. Sie dienten einer genaueren Lokalisierung des Tumors. Zu diesem Zweck war die Myelographie bei den intraspinalen Tumoren unentbehrlich. Von den speziellen Verfahren kamen zur Anwendung: Breischluck (Pat. 11 und 18), Nierenangiogramm (Pat. 8 und 13), Kolon-Kontrasteinlauf (Pat. 17), Tomographie (Pat. 18 und 22), Pneumoperitoneum (Pat. 26) und die erwähnte Myelographie (Pat. 6, 9, 13).

Bei der Suche nach Metastasen mit Hilfe der Röntgentechnik konnten nur 2/9 der Fälle mit Knochenmetastasen entdeckt werden (Pat. 1 und 19). In 2 Fällen (Pat. 8 und 15) wurden nachgewiesene Knochenmetastasen erst später röntgenologisch sichtbar. In 4 Fällen wurden fälschlicherweise nach dem Röntgenbild Lungenmetastasen vermutet (Pat. 1, 3, 5 und 15, vgl. Obduktionsbefunde).

Die entscheidende Rolle für die Stadiendiagnose spielte die zytologische und in neuerer Zeit auch histologische Knochenmarks-Untersuchung. Dabei wurde 2mal die Diagnose "Neuroblastom" aus der Sternalpunktion allein (Pat. 1 und 8), einmal aus der Histologie eines Tibiastückes (Pat. 22) gestellt. In einem Fall (Pat. 15) erbrachten mehrere Knochenmarksuntersuchungen die abweichende Diagnose eines Retikulumzellsarkoms, erst eine Lymphknotenhistologie klärte das durch Obduktion bestätigte Krankheitsbild. Die Lymphknoten-Untersuchung erbrachte in 2 weiteren Fällen (Pat. 10 und 19) die erste richtige Diagnose.

Die endgültige Diagnose wurde in allen Fällen aus der Histologie des Primärtumors gestellt.

Untersuchungen der Metaboliten von Katecholaminen im 24-Stunden-Urin ergaben meist abnorm hohe Werte, die aber nur bedingt aussagekräftig waren, da Vergleichswerte bei gesunden Kindern nicht vorlagen, während gleichzeitig die Schwankungen zwischen den Werten verschiedener Patienten erheblich waren. Quantitativ bestimmt wurde die Vanillinmandelsäure (VMS), die Homovanillinsäure (HVS), Metanephrin, Adrenalin und Noradrenalin oder die Gesamtkatecholamine, sowie Cystathionin.

Ein orientierender Test (engl.: screening-test) auf die Katecholaminmetaboliten, wie er 1970 von GITLOW publiziert worden war, fiel bei 2 Patienten (Pat. 24 und 26) positiv aus. Eine hohe Cystathionin-Ausscheidung zeigte eine Patientin (Pat. 22) mit 100,5 μ Mol/24 Std., die VMS-Ausscheidung bei der gleichen Patientin von 105 mg/24 Std. ist vielleicht auf ein Zehntel zu korrigieren.

Alle Urinwerte sind, auf das Körpergewicht umgerechnet, in Abb. 19 aufgeführt.

Ein Vergleich der präoperativen VMS-Ausscheidung mit der postoperativen ergab bei 5 Patienten (Pat. 17, 18, 22, 25, 27), daß die Ausscheidung nach der Operation gesunken war, bei Pat. 22 und 25 auch die Metanephrinausscheidung, bei Pat. 18 auch die Ausscheidung der Gesamtkatecholamine. Die postoperativen VMS-Werte lagen meist unter 50 % der präoperativen, nie über 70 %.

Wir erwähnen abschließend unspezifische Laborwerte und Blutbefunde, bei denen wir keine Zusammenhänge mit dem klinischen Krankheitsbild finden konnten. Dies gilt vor allem für die relativ häufig beobachtete Lymphozytose. Wir fanden sie in 10 Fällen, mit einem relativen Lymphozytenanteil von meist über 50 %, bis zu 80 %. In 3 Fällen lag eine Lymphopenie vor.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, kurz BSG, war in 12/27 der Fälle stark erhöht, in 9/27 mäßig erhöht und in 6/27 der Fälle im Normbereich.

Bei serologischen Untersuchungen fand man 5mal C-reaktives Protein, 2mal einen Rheumafaktor. In der Elektrophorese war die α 2-Globulinfraktion in 3 Fällen eines Stadium III deutlich erhöht (Pat. 15, 17 und 26). Ebenso oft (Pat. 14, 15 und 20) waren die Immunglobuline erhöht.

Abweichende Diagnosen:

Eine Übersicht über die vorgekommenen abweichenden Diagnosen vermittelt die Tab. 20.

2b) THERAPIE

2b1) Operative Therapie

Die Indikation zur Tumoresektion bei den Neuroblastomen ist im Lauf der 20 Beobachtungsjahre nach 1967 erweitert worden. Wie Tab. 21 zeigt, wurden nach 1967 mehr Neuroblastome als operabel eingestuft als vorher.

Wie das Therapieschema nach LAMPERT und PINKEL zeigt (Tab. 22), wird heute in jedem Fall versucht, die gesamte Tumormasse mit verschiedenen Methoden so weit wie möglich zu verkleinern, wobei unter Umständen eine nur teilweise Resektion in Kauf genommen wird.

Tumorgewebe mußte bei der Operation zurückgelassen werden, wo Gefäße mit dem Tumor verbacken waren oder wo Teile des Tumors nicht zugänglich waren. Eine Teilresektion wurde in 3 Fällen in Kauf genommen (Pat. 6, 9 und 16), wobei einmal ein apfelgroßer Rest an den Gefäßen blieb (Pat. 6), einmal ein Tumorzapfen im Foramen intervertebrale (Pat. 16) bzw. paravertebral (Pat. 9). Die Ergebnisse im Zusammenhang mit der Röntgenbestrahlung waren durchwegs gut.

4 der Primärgeschwülste waren von einer Bindegewebskapsel so gut abgegrenzt, daß sie ohne weiteres reseziert werden konnten (Pat. 7, 10, 13 und 15), beim ersten Patienten trotz histologischer Unreife des Tumors.

Die 3 intraspinal gelegenen Neuroblastome (Pat. 6, 9 und 13) ließen sich gut von der Dura ablösen.

In anderen Fällen saßen die Neuroblastome gewöhnlich breit auf ihrer Unterlage auf. Bei thorakaler und abdominaler Lokalisation bildete die hintere Brust- bzw. Bauchwand das feste Tumorbett, aus dem die Neoplasie nach vorne wuchs, unter Abdrängen der verschieblichen oder nachgeblichen Bauch- und Brustorgane.

Feste Beziehungen hatten diese Geschwülste zu verschiedenen Gefäßen, zur Aorta über die paraaortalen Lymphbahnen (11mal), zur unteren Hohlvene (9mal, davon 2mal in unlösbarer Verbindung), zu einer Arteria iliaca communis (2mal), zu den Gefäßen der Leberpforte (3mal, einmal mit Gallengang), zu den Gefäßen der Milz (2mal), zur Vena azygos im Thorax (2mal), zu den Nierengefäßen mit dem Ureter (1mal).

Ferner hingen die Tumormassen mit verschiedenen Nachbarorganen zusammen, und zwar mit dem Pankreas (1mal), mit dem Duodenum oder Kolon (3mal), mit dem Ösophagus (2mal), mit der Pleura (2mal), mit den Rippen (2mal, dabei einmal mit Knochendestruktion und Infiltration in die Skelettmuskulatur (Pat. 24)), mit einem Lendenwirbel (1mal).

Das zervikale Neuroblastom hatte die Arteria carotis communis, die Vena jugularis und den Nervus vagus umwachsen.

Eine Niere mußte in 5 Fällen mit dem Tumor entfernt werden (Pat. 4, 17, 19, 20 und 26), dabei ergab die mikroskopische Untersuchung, daß das Organ in 4 Fällen frei von Tumorzellen war, nur einmal (Pat. 19) waren Tumorzellen in den Gefäßen des Organs nachweisbar.

Die Größe des Primärtumors bei Operation wurde zwischen hühnereibis kindskopfgroß angegeben. In einigen Fällen reichte der vom Oberbauch ausgehende Tumor bis ins kleine Becken (Pat. 3, 5, 11 und 20). Bei 13 der 20 retroperitonealen Neuroblastomen reichte der Tumor über die Mittellinie zur anderen Seite. Eine signifikante Beziehung dieses Befundes zu den Krankheitsstadien nach LAMPERT war nicht zu erkennen (vgl. Tab. 23).

3mal wurde bei Durchbruch eines abdominalen Neuroblastoms durch das Zwerchfell eine ausgedehnte thorakoabdominale Tumorresektion vorgenommen (Pat. 14, 19 und 20).

2b2) Röntgenbestrahlung

Die Mehrheit der Patienten erhielt eine postoperative Strahlentherapie (17 von 27 Fällen) in individueller Dosierung, nicht unter 2 000 rad Gesamtdosis. Mit ganz wenigen Ausnahmen (Pat. 7 und 20) betrug die Behandlungsdauer etwa einen Monat. Bei 5 Patienten (Pat. 5, 8, 20, 21 und 25) mußte die Behandlung wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes kurzfristig unterbrochen werden. 2 Patienten im Stadium III (Pat. 19 und 20) erhielten eine prä-

operative Bestrahlung von 500 bzw. 1 200 rad pro Herd. Eine Patientin (Pat. 12), deren Geschwulst als inoperabel belassen wurde, erhielt am Tag der Operation noch in Narkose eine Strahlendosis von 5 000 rad, zusätzlich eine Nachbestrahlung mit ebenso hoher Dosis.

Es wurden zwei verschiedene Strahlenarten verwendet, vorwiegend Beta-Strahlung von 12 bis 18 Mega-Elektronenvolt, ab 1970 in 3 Fällen Gamma-Strahlen aus einem Gamma-Tele-Cobalt-60-Gerät (Pat. 18, 20 und 25).

2b3) Chemotherapie

Etwa ab dem Jahre 1970 kam das in Tab. 22 aufgeführte Therapieschema für die Neuroblastompatienten zur Anwendung, das für die Chemotherapie die Kombination von Cyclophosphamid (Endoxan^R) und Vincristin vorsieht. Insgesamt wurden 12 Patienten auf diese Weise behandelt, mit Endoxan oder Vincristin allein weitere 3 Patienten (8, 10 und 18). Die erste Dosis wurde hierbei am Operationstermin oder am Tag zuvor verabreicht.

Kurzfristige Unterbrechungen wegen ungenügenden Blutzellersatzes waren bei der Chemotherapie häufig. Einmal beobachteten wir die typischen Nebenwirkungen von Cyclophosphamid, nämlich Alopezie und hämorrhagische Zystitis (Pat. 15), zweimal (Pat. 23 und 27) trat während der Chemotherapie ein Infekt auf.

Tab. 24 gibt einen Überblick über die für die Chemotherapie benutzten Substanzen.

2b4) Zusammenfassung der gesamten Therapie

In Abb. 25 sind alle Patienten nach den Kombinationen der erhaltenen Therapie eingeordnet, woraus für jede Kombinationsart die Häufigkeit direkt abgelesen werden kann. Die Beziehungen zu den Stadien wurden angedeutet. Chemotherapie führen wir nur bei solchen Patienten auf, die über eine gewisse Zeit planmäßig behandelt worden waren, für die Strahlentherapie gilt das gleiche.

Aus Abb. 25 läßt sich ablesen, daß die Kombinationstherapie von Operation + Bestrahlung + Chemotherapie unabhängig von den Stadien bei 1/3 der Patienten (9/27 der Fälle) angewandt wurde.

2c) KRANKHEITSVERLAUF

2c1) Komplikationen

Im Verlauf der Krankheit nach Beginn einer spezifischen Therapie traten vereinzelt erschwerende Komplikationen hinzu. Ein Säugling (Pat. 4) erlag 4 Tage nach der Operation einer Pneumonie, nachdem er schon mit Bronchitis aufgenommen worden war. Dies ist der einzige Fall, bei dem der Tod nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Tumorkrankheit gesehen werden kann.

Möglicherweise eine Hirnembolie rief bei einer Patientin (Pat. 12) schwere und bleibende neurologische Ausfälle hervor:

(Pat. 12): Postoperativ plötzlich schwere neurologische Symptomatik mit generalisierten Krampfanfällen, Atemstillstand, erloschenen Pupillenreaktionen, Miosis, Hyperreflexie mit Spastik und positiven Pyramidenzeichen an den unteren Extremitäten; Krampfbereitschaft im EEG nachweisbar.

Im weiteren Verlauf Paraplegie beider Beine und persistierende Krampfbereitschaft, bei der Nachuntersuchung 4 Jahre danach nur geringfügig gebessert.

Im Abschnitt 2a2 über die Symptomatik haben wir 2 Patientinnen vorgestellt (Pat. 14 und 16), bei denen bereits im frühen Verlauf der Tumorerkrankung fokale neurologische Ausfälle zusammen mit epileptiformen Anfällen zu sehen waren. Auch in diesen Fällen persistierte die neurologische Symptomatik weitgehend. Nur im letzten Fall (Pat. 16) wurde der Verdacht auf einen humoralbedingten metaneoplastischen Prozeß im Zentralnervensystem ausgesprochen. Eventuell sind alle 3 Fälle (Pat. 12, 14, 16) von zentralnervösen Komplikationen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung eines Neuroblastoms zu sehen, zumal die Genese der Störungen in allen Fällen unklar blieb.

Bei einem Patienten (Pat. 9) trat im Verlauf eine Thrombophlebitis auf, bei einem anderen (Pat. 19) eine Soorsepsis als postoperative Komplikation.

2c2) Rezidivquote

Wir sahen nie eine Progredienz des Krankheitsstadiums nach Diagnosestellung.

Zweimal wurde wegen Rezidivverdachts eine operative Revision des Tumorgebietes vorgenommen (Pat. 10 und 12), wobei nur im ersten Fall (Primärtumor in der Klitoris) 3 (2/12) Jahre nach Entfernung des ersten Tumors ein echtes Rezidiv in einem Lymphknoten der Leiste gefunden wurde, welches histologisch ein

ausgereiftes Gewebsbild bot. 4 weitere Patienten, die wir über fünf Jahre lang beobachten konnten, blieben rezidivfrei, (Pat. 2, 6, 7 und 9). Die 5-Jahres-Rezidivquote von 1/5 läßt sich nicht verallgemeinern.

2c3) Beobachtungen an den Todesfällen

Wir hatten im ganzen Beobachtungszeitraum 11 Todesfälle (vgl. Abb. 26), unter ihnen einen Patienten (Pat. 4), der postoperativ einer Pneumonie erlegen war.

Bei den anderen verstorbenen Patienten, die alle bereits bei Diagnose mit Fernmetastasen im Stadium III waren, besserte sich manchmal das Krankheitsbild zwischenzeitlich.

Bei einem Patienten (Pat. 1) kam es unter massiven URETHAN-Gaben zu einer Rückbildung der abdominalen Tumormassen von Kindskopfgröße bei der Operation bis auf Hühnereigröße bei der Obduktion, sowie zur Rückbildung der Metastasen im Schädel und der sog. Brillenhämatome.

Eine zeitweise Remission des Knochenmarksbefalles wurde bei einer Patientin (Pat. 20) durch Chemotherapie erreicht. Als die weitere Therapie aufgrund mangelnder Kooperation der Eltern abgebrochen wurde, verstarb die Patientin 5 Monate nach diesem Befund.

Eine Metastasierung in die Orbita kam in 3 Fällen (Pat. 3, 8, 15) im Verlauf als typische Protrusio bulbi zum Vorschein, in 3 bereits genannten Fällen (Pat. 1, 19, 20) war sie bei Diagnose bereits sichtbar. Dieser pathognomonische Aspekt wurde somit in der Hälfte der Fälle mit Fernmetastasen (6/12) beobachtet. Die röntgenologisch sichtbaren Metastasen in den Extremitätenknochen (Pat. 8 und 15) tauchten erst nach der Diagnose auf.

Die Überlebenszeit der verstorbenen Kinder nach Therapiebeginn lag nur ausnahmsweise über 1 Jahr (Pat. 15, vgl. Abb. 26). Meist lag sie erheblich darunter, im Mittelfall bei 2 Monaten.

Aus Abb. 26 wird eine Verlängerung der Überlebenszeiten in der fortschreitenden Serie erkennbar.

Wir haben diesen Befund nach einem Verfahren eines Trendtests von MANN und KENDALL, das bei BILLETTER angegeben ist, auf seine Signifikanz getestet (vgl. die statistischen Bemerkungen). Die Verlängerung der Überlebenszeiten im Laufe der Beobachtungszeit erwies sich mit $p \gg \alpha = 0,05$ als nicht signifikant, al-

so eher zufällig. Wir können deshalb diesen Befund nicht mit irgendwelchen Fortschritten in der Behandlung (wie z. B. mit der Erweiterung der Operationsindikation oder mit der Weiterentwicklung der Chemotherapie) in Verbindung bringen, was mit größeren Beobachtungszahlen vielleicht gelänge.

2c4) Beobachtungen an den Überlebenden

Wir konnten insgesamt 10 Zweijahresheilungen beobachten, die wir ins Verhältnis zu den ersten 20 Patienten der fortlaufenden Serie bringen müssen, da die Fälle danach noch nicht lange genug überlebt haben.

Bleibende Gesundheitsschäden bei den Überlebenden beobachteten wir in 8/10 der Fälle zum einen als direkte Folge der Grunderkrankung, zum anderen als unerwünschte Folge der Therapie.

Der Tumor führte dort zu bleibenden Schäden, wo er durch verdrängendes Wachstum unersetzliche Strukturen zerstörte. So hatten sich bei den intraspinalen Tumoren (Pat. 6 und 9), bei einem thorakalen Ganglioneurom (A. St.) und bei einem Neuroblastom, das 20 Jahre lang im Unterbauch belassen worden war (Pat. 2), Kyphosen oder Skoliosen nicht mehr zurückgebildet. Dies gilt auch für die zentralen und teilweise für die spinalen neurologischen Ausfälle im Zusammenhang mit der Erkrankung.

Eine chronische Harnwegsinfektion bei Harninkontinenz infolge eines akuten Kauda-Syndroms (Pat. 13) war eine Folge der Tumorerkrankung. Ein Patient (Pat. 6) hatte bei der Nachuntersuchung noch eine nachweisbare Schwäche des Analsphinkters, sonst aber war das Querschnittssyndrom fast völlig zurückgebildet (Pat. 6).

Schwere Spätschäden waren bei den Patientinnen mit zentralen Tumorprozessen bzw. Komplikationen (Pat. 14, 16, 12) bei der Kontrolle nachzuweisen (vgl. Tab. 27).

Nach der Operation eines thorakalen Tumors fiel in 2 Fällen die Schweißsekretion auf der erkrankten Seite aus (A. Fr.; Pat. 18). Einmal trat postoperativ ein HORNER'scher Symptomenkomplex auf (Pat. 18) und eine inkomplette Fazialisparese (Pat. 23).

Von den einseitig nephrektomierten Patienten lebt keiner mehr.

Eine ausgiebige orthopädische Nachbehandlung war in 8/12 der Fälle (beide Ganglioneurome inbegriffen) notwendig. Zwei Patientinnen (Pat. 12 und 14) stehen nach wie vor unter antiepileptischer Behandlung.

Tab. 27 gibt eine Übersicht über die Spätschäden bei den Zwei-Jahres-Heilungen (8 Fälle).

3) PROGNOSE DER NEUROBLASTOME

3a) Prognose unter besonderer Berücksichtigung der Spätergebnisse

Wir sehen vor allem bei den langzeitüberlebenden, die 5 Jahre und länger nach Therapiebeginn überlebt haben, Verläufe, die im Hinblick auf die Prognose von besonderer Bedeutung sind.

(Pat. 2) Ein 6 Monate altes Mädchen, retroperitoneales Neuroblastom im linken Unterbauch und kleinen Becken, über die Mitte reichend. Bei Diagnose im Stadium IIIb. Histologie: infiltrierend wachsendes Ganglioneurom, Gruppe 2. Wegen Inoperabilität nur Bestrahlung mit 3 300 rad.

20 Jahre danach: Sich völlig gesund fühlende, normal entwickelte junge Dame. Rechtskonvexe Skoliose der Lendenwirbelsäule. Nicht reingedrückter Tumor als derbe Resistenz im linken Unterbauch faszbar, Anteile davon bis zur Symphyse und bis zum Rippenbogen reichend.

Nach Aufklärung der Patientin über das bestehende Risiko für eine spätere Schwangerschaft sowie über das nicht ausgeschlossene Erwartungsrisiko, Exstirpation des 20 Jahre lang in situ gebliebenen Tumors. Histologie: Ganglioneurom mit möglicherweise nicht ganz ausdifferenzierten Zellelementen.

Das Besondere an diesem Fall ist, daß die infiltrierende Geschwulst offenbar durch alleinige Bestrahlung ausgereift ist, was ihr Weiterwachsen über 20 Jahre lang verhindert hat.

In einem weiteren Fall war eine Patientin (Pat. 12) mit einem Neuroblastom im linken Oberbauch trotz inoperabler Situation über 2 Jahre danach rezidivfrei. Die Therapie bestand in diesem Fall in hochdosierter Bestrahlung (5 000 rad am Operationstag, 5 000 rad Nachbestrahlung).

In zwei Fällen wurde mit sehr gutem Ergebnis - länger als 5 Jahre rezidivfrei - nur subtotal reseziert und nachbestrahlt (Pat. 6 und 9). Der verbliebene Tumorstoff war im ersten Fall apfelförmig (vgl. Abschnitt 2b) über die Operation und Tab. 27 und 28).

Mit röntgenologisch diagnostizierten Lungenmetastasen wurde ein Patient (Pat. 7) in moribundem Zustand auf Wunsch der Eltern nach Hause entlassen. Wir lassen die Epikrise folgen:

Ein 2 1/2 Monate alter Junge mit Symptomen seit der Geburt. Retroperitoneales Neuroblastom an der medianen Hinterwand des kleinen Beckens. Stadium I. Histologie: Sympathogoniom. Gruppe 1. Totalexstirpation des Tumors und Nachbestrahlung mit 2 400 rad. Im Röntgenbild Lungenmetastasen diagnostiziert, Entlassung nach Hause.

Nach 7 Jahren: Bericht der Eltern: 8 Tage nach der Klinikentlassung rasche Erholung und Genesung. Seither beschwerdefrei und in bester Gesundheit. Bei der Nachuntersuchung kein Anhalt für Rezidiv oder Metastasen, vor allem nicht in der Lunge.

Aufgrund des sehr guten Verlaufs und der in anderen Fällen fälschlicherweise angenommenen Lungenmetastasen (vgl. Abschnitte 1f und 2a2) glauben wir nicht, daß der Patient tatsächlich Lungenmetastasen hatte.

Tab. 28 gibt eine Übersicht über 7 Patienten, bei denen nicht maximal therapiert worden war. Darunter befinden sich alle Langzeitüberlebenden. Über Spätschäden bei einigen dieser Patienten orientiert die Tab. 27.

Aus den Gegebenheiten bei den Langzeitüberlebenden (vgl. Tab. 28) lassen sich im Hinblick auf die Prognose folgende Aussagen ableiten (vgl. auch Tab. 29b):

- 1) Im Geschlechterverhältnis, in der Ausdehnung des Tumors über die Mittellinie und in der Dauer der Anamnese war keine Bevorzugung festzustellen.
- 2) Keiner der Patienten hatte mehr als eine prognostisch ungünstige Eigenschaft:
 - Alle Langzeitüberlebenden waren unter 2 Jahre alt.
 - Die Lokalisation des Primärtumors war mit einer Ausnahme klar von der Nebennierenregion abzugrenzen.
 - Die Histologie war unterschiedlich, im ungünstigen Fall aber als einzige negative Komponente vorhanden.
- 3) Kein Patient war maximal therapiert worden
 - Operation allein führte zu einem Teilerfolg mit Rezidiv
 - Die Röntgentherapie zeigte allein oder mit subtotaler Resektion sehr gute Spätergebnisse
 - Chemotherapie wurde selten und nur zusätzlich eingesetzt.

Schlußfolgerung: Die Art der Therapie war für die Langzeitremission weniger von Bedeutung als die günstigen biologischen Voraussetzungen.

3b) Prognose unter Berücksichtigung aller Beobachtungen

Die anhand der Spätergebnisse getroffenen Feststellungen treffen auf alle 10 prognostisch beurteilbaren¹⁾ Überlebenden zu und finden im Negativen ihre Bestätigung bei den 10 am Tumor verstorbenen Patienten. Den postoperativ an einer Pneumonie verstorbenen Patienten können wir nicht in die Überlegungen über die Prognose miteinbeziehen, wir erwähnen ihn deshalb nur am Rande.

3b1) Prognose und Therapie

Für alle im Stadium III zur Diagnose gekommenen Kinder war bisher jede Therapie, auch die maximale Kombinationstherapie erfolglos (vgl. Abb. 29a).

Für die anderen Kinder mit einem Neuroblastom im Stadium I oder II führte Bestrahlung allein sowie in Kombination mit Operation und mit Chemotherapie zu Zwei-Jahres-Remissionen (vgl. Abb. 29b). Über alleinige Operation oder alleinige Chemotherapie lassen sich keine verbindlichen Aussagen machen.

Abb. 29a und 29b zeigen die Erfolge der Therapie im Zusammenhang mit den Stadien. Man erkennt, daß die Therapie praktisch nur für die Stadien I und II von Bedeutung war und daß es hierbei nur sehr wenig auf die Art der Therapie ankam.

3b2) Prognose und Stadien

Die Rolle der Stadien I und II gegenüber dem Stadium III für die Prognose kommt bereits in Abb. 29 zum Ausdruck. Nach der Vierfeldertafel (Tab. 30) ist der Zusammenhang zwischen Stadien und Prognose signifikant, auch wenn wir annehmen, daß Patient (4) an dem Tumorleiden verstorben ist.

3b3) Prognose und biologische Gegebenheiten

Wir erwarten, vor dem Hintergrund der eben festgestellten Verknüpfung von Stadium und Prognose, daß nach den Ergebnissen in Abschnitt 1g die Prognose - im wesentlichen über das Stadium - mit gewissen biologischen Gegebenheiten verknüpft war, wie Alter, Lokalisation und Histologie. Dies bestätigte sich voll. Wir konnten feststellen, daß die Kontingenzen, die wir im früheren Abschnitt 1g anhand von 27 Patienten im Hinblick auf das Stadium nachgewiesen haben, an den

1) = Überleben von mindestens 2 Jahren ab Zeitpunkt der Diagnose

20 prognostisch beurteilbaren Patienten auch im Hinblick auf die Prognose zu zeigen waren. In Tab. 31 stellen wir die statistischen Zusammenhänge zwischen biologischen Vorgegebenheiten und den Stadien (27 Patienten) den Zusammenhängen zwischen biologischen Vorgegebenheiten und der Prognose (20 Patienten) gegenüber. Wie man sieht, sind die Ergebnisse völlig gleichartig.

Es läßt sich wie für das Stadium in Abb. 16 für die Prognose in Abb. 32 zeigen, daß diese besser war, wenn nicht mehr als eine ungünstige biologische Gegebenheit bestand, daß sie dagegen schlechter war, wenn noch weitere ungünstige Gegebenheiten hinzukamen.

Wir interpretieren diese Beobachtungen so, daß die Prognose umso schlechter sein dürfte, je mehr ungünstige Größen in der jeweiligen biologischen Konstellation kumulieren. Die Rolle der biologischen Gegebenheiten im Hinblick auf die Prognose wird von uns nicht anders eingeschätzt als im Hinblick auf das klinische Stadium in Abschnitt 1g, wo Histologie, Lokalisation und Alter als eigenständige Größen angenommen werden.

Einen Überblick über die Rolle der biologischen Konstellation bei den 20 prognostisch beurteilbaren Fällen in Bezug auf Stadium und Prognose gibt Abb. 33. Die Therapie wurde mit berücksichtigt. Die 20 Fälle sind hierbei nach unseren Vorstellungen von der Rolle der biologischen Gegebenheiten einander gegenübergestellt. Man sieht, daß nur 1 Fall nicht in die gewählte Anordnung paßt.

3c) Heilungsquoten

Mit 10 Zwei-Jahres-Heilungen unter 19 Patienten¹⁾ liegt die Mindestheilungsrate für eine Zweijahresheilung nach der Binomialverteilung ($\alpha = 0,05$) für alle Neuroblastome unter ähnlichen Verhältnissen nicht unter 28 Prozent. Die Fünfjahresheilungsquote liegt mit 5 von 11 Fällen mindestens bei 12 Prozent.

Nach Stadien getrennt beträgt die Zweijahresheilungsquote für das Stadium III bestenfalls 32 Prozent, für das Stadium I und II zusammen im ungünstigsten Fall mindestens 56 Prozent (Pat. 4 mit eingerechnet, obwohl er mit sehr großer Wahrscheinlichkeit nicht am Tumor selbst verstorben ist).

Für die Fünfjahresheilungen können wir keine Konfidenzgrenzen getrennt nach Stadien angeben.

1) Die 7 jüngsten Fälle (Pat. 21 bis 27) konnten für diese Berechnung noch nicht herangezogen werden. Der letale Ausgang bei einem dieser Fälle (Pat. 29) bleibt also unberücksichtigt. Pat. 4 wurde ebenfalls weggelassen. Mit ihm ergäbe die Mindestheilungsrate statt 28 % nur 27 %.

VI) DISKUSSION

1) Die Frage nach der biologischen Einheit von Ganglioneurom und Neuroblastom und ihre Bedeutung für die Prognose beim Neuroblastom

Die biologischen Gegebenheiten bei den Ganglioneuromen sind verschieden von denen der Neuroblastome, so daß erstere als gutartige Variante der Sympathikustumoren von den meisten Autoren gesondert von den Neuroblastomen behandelt werden. Die ausnahmslos gute Prognose bei den Ganglioneuromen wird meist ausschließlich im Zusammenhang mit der histologischen Reife dieser Tumoren gesehen.

Trotzdem stellt sich für uns die Frage, inwieweit auch andere biologische Größen, die als günstig für die Prognose der Neuroblastome angesehen werden, mit der guten Prognose beim Ganglioneurom zusammenhängen, zumal die Prognose der histologischen Übergangsformen nicht klar mit der Histologie korreliert ist.

Wenn wir davon ausgehen, daß die Ganglioneurome nur graduell histologisch von den Neuroblastomen abweichen, müßten sie sich in die Biologie der Neuroblastome als Grenzerscheinung in jeder Beziehung einfügen. Hierfür müssen wir fordern, daß sich Alters-, Lokalisations- und Geschlechtsverteilung der Neuroblastome mit zunehmender histologischer Reife erkennbar in Richtung auf die Alters-, Lokalisations- und Geschlechtsverteilung der Ganglioneurome bewegt.

Über die biologischen Gegebenheiten beim Ganglioneurom ist wenig bekannt. Fest steht, daß es wesentlich seltener angetroffen wird als die Neuroblastome zusammen, und zwar nach KOOP und HAMILTON (1965) in einem Verhältnis von 1 : 6 zum Neuroblastom, nach HOFMANN (1969) in einem ähnlichen Verhältnis, nach unseren Beobachtungen seltener (1 : 13,5), viel häufiger nach SCHWEISGUTH (1959a), nämlich im Verhältnis 1 : 2. BACHMANN (1972) vermutet, daß viele Ganglioneurome dem Nachweis entgehen, was ihre Seltenheit erklären würde. Allerdings sind bei BECKWITH (1968) die histologisch reiferen Neuroblastome mit über 5 % differenzierten Anteilen wesentlich seltener als die unreifen, und nach KUNDERT (1971) machen die reiferen Ganglioneuroblastome nur 10 - 20 % der Neuroblastome aus. Hieraus kann man ableiten, daß reifere Formen tatsächlich seltener sind, da sie wegen der unreifen Anteile in jedem Fall zur klinisch manifesten Erkrankung führen dürften.

Für die Lokalisation fand BECKWITH (1968) eine deutliche Beziehung zur Histologie, und zwar derartig, daß die undifferenzierten Formen in der Nebenniere lokalisiert waren. Unsere Untersuchungen ergaben nur eine geringfügige, nicht signifikante Häufung der gleichen Art, indem 9/13 der undifferenzierten Formen mit einer Nebenniere in Beziehung standen (vgl. Tab. 14). Dies spricht nicht gegen die Befunde von BECKWITH, da wir nur starke Kontingenzen als signifikant nachweisen konnten (vgl. die statistischen Bemerkungen). Nach den meisten Autoren (STOUT, zit. n. KAUFMANN 1961; STOWENS 1957; HOFMANN 1969; KOPP 1969; CLATWORTHY 1970) treten die Ganglioneurome wie bei unseren 2 Fällen besonders im Mediastinum bzw. extraadrenal (KUNDERT 1971) auf, während sie in den Nebennieren selten sind (KOPP 1969). Zwischen Neuroblastomen und Ganglioneuromen besteht also ein biologischer Zusammenhang bezüglich der Lokalisation.

Alter und Histologie der Neuroblastome waren nach unseren Ergebnissen nicht deutlich korreliert, nur wenig bei BECKWITH (1968), der die unreifen Formen seltener im Alter unter einem Jahr sah. KUNDERT (1971) gibt dagegen in einer Tabelle an, daß der Reifegrad der Neuroblastome mit höherem Alter zunehme. Eine interessante Beobachtung in diesem Zusammenhang machte WEBER (1949), der angibt, daß die undifferenzierten Sympathogoniome nicht über das erste, die etwas differenzierten Sympathoblastome nicht über das zweite Lebensjahr hinaus, die Ganglioneurome aber bis ins zweite Jahrzehnt auftreten. Ein biologischer Zusammenhang zwischen Ganglioneurom und Neuroblastom ist also im Bezug auf das Alter möglich. Unsere negativen Ergebnisse sagen in dieser Frage nicht viel aus.

Die Ganglioneurome haben nach allen Autoren eine wesentlich andere Altersverteilung als die Neuroblastome, nämlich einen viel späteren Altersgipfel. Nach GRIMSEHL (1968) ist das Alter von 4 - 14 Jahren bevorzugt, nach CLATWORTHY (1970) beträgt das mittlere Erkrankungsalter 8 Jahre, nach GROB (1957) treten 70 % aller Ganglioneurome bis zum 10. Lebensjahr auf. KOPP (1969) sieht die Ganglioneurome als adulte Form der Sympathikustumoren mit einer Bevorzugung des Alters zwischen 20 und 40 Jahren.

Eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei den Ganglioneuromen geben GRIMSEHL (1968) sowie KOOP und HAMILTON (1965) an. Da über die Geschlechtsverteilung der Neuroblastome in Abhängigkeit von der Histologie nichts bekannt ist und wir auch keine solche fanden, bleibt die biologische Beziehung zwischen Neuroblastom und Ganglioneurom in dieser Frage offen.

■

Wir halten fest, daß es uns in Bezug auf die Altersverteilung nicht eindeutig gelungen ist, das Ganglioneurom biologisch den Neuroblastomen zuzuordnen. Zwei Überlegungen könnten die Diskrepanz in der Altersverteilung bei sonstiger biologischer Einheitlichkeit erklären, beide Überlegungen lassen sich mit den erwähnten Befunden von WEBER (1949) in Einklang bringen.

Erstens könnte ein Ganglioneurom, wie wahrscheinlich die Neuroblastome, embryonal entstehen, dann aber wegen eines primär extrem langsamen Wachstums erst viel später als die Neuroblastome klinisch manifest werden bzw. erst in einem Alter entdeckt werden, in dem routinemäßige Thoraxaufnahmen aus anderen Gründen gemacht werden (Schulalter).

Die zweite Überlegung, von GREENFIELD (1965) und WILLIS (1967) vertreten, geht davon aus, daß alle Ganglioneurome durch sekundäre Ausreifung aus einem Neuroblastom hervorgehen, da reife Nervenzellen ihre Teilungsfähigkeit verloren haben sollen. Für diese Überlegung sprechen die wiederholt beobachtete spontane Ausreifung einer unreifzelligen Geschwulst (FOX 1959; GROSS 1959; DARGEON 1960; DRUKKER 1965; EVERSON und COLE 1966) sowie die Befunde von BECKWITH und PERRIN (1963), nach denen von 40 frühkindlichen bzw. embryonalen In-Situ-Neuroblastomen 39 bis zum 3. Lebensmonat verschwinden oder, zu einem kleinen Teil, ausreifen. Auf regressive Vorgänge im Tumor deuten Verkalkungen hin (GRIFFIN 1969; BACHMANN 1972), wie sie bei einem unserer Ganglioneuromfälle vorhanden waren. Zwei weitere von uns beobachtete Ausreifungen, partiell in der Nebenniere bei Pat. 15, des gesamten Tumors bei Pat. 2, waren vielleicht therapeutisch induziert.

Überlegungen von WILKERSON u. a. (1967) passen sehr gut zu der Theorie der sekundären Ausreifung in der Genese der Ganglioneurome und erklären gleichzeitig deren bevorzugte extraadrenale Lage: Da die extraadrenalen, paravertebralen Sympathikuszellen ihrem embryonalen Ursprungsort näher liegen als die in die Nebennieren eingewanderten Zellen, unterliegen sie entsprechend stärker den differenzierenden Einflüssen von Seiten embryonaler Induktoren, haben also die größere Chance auszureifen.

Unter dem Blickwinkel solcher Überlegungen nähmen die Ganglioneurome gegenüber den Neuroblastomen jeder histologischen Reifungsstufe eine prognostische Sonderstellung ein, da eine Remalignisierung einmal ausgereifter Nervenzellen als unwahrscheinlich gilt. In der Praxis muß jedoch davon ausgegangen werden, daß unreife Bezirke in einem als Ganglioneurom imponierenden Tumor histolo-

gisch nie mit Sicherheit auszuschließen sind, welche dann Ausgangspunkt eines Rezidivs sein können.

Eine weitere gemeinsame Eigenschaft der Ganglioneurome und Neuroblastome könnte im Zusammenhang mit der Histologie gesehen werden, nämlich ihre Stoffwechselaktivität im Bereich der Katecholaminsynthese. Wir konnten keine abnorme Metabolitausscheidung im Urin bei Ganglioneurompatienten nachweisen, obwohl andere Autoren darüber berichten (KÄSER 1966; KUNDERT 1971; ROSENTHAL 1969). Über charakteristische Unterschiede in der Stoffwechselaktivität histologisch verschieden ausgereifter Tumoren ist jedoch nichts bekannt. GREENFIELD (1965) und SCHWEISGUTH (1968b) stellen darüber hinaus auch einen strengen Zusammenhang zwischen Art des Urinbefundes und Prognose in Abrede.

Die erhöhte Produktion und Ausscheidung kreislaufaktiver Katecholamine in einigen wenigen Fällen von Neuroblastomen lassen darauf schließen, daß sich Ausreifungsvorgänge beim Neuroblastom auch in Richtung auf die chromaffine Zellreihe abspielen können. MASON berichtet bereits 1957 von einem Neuroblastom, das mit erhöhter Adrenalinsekretion einherging. Wie HOFMANN (1969) beobachteten auch wir bei einem Neuroblastom die für ein Phäochromozytom typischen Symptome (Pat. 18). Außer der Vanillinmandelsäure wurden hierbei die Katecholamine insgesamt erhöht ausgeschieden. Histologisch lag ein Ganglioneuroblastom vor, das thorakal gelegen war. Die Zellen dieses Tumors konnten offensichtlich aktive Katecholamine speichern, was wir als Ausdruck einer differenzierten Zelleistung werten, da elektronenoptisch in chromaffinen Zellen Speichergranula vorhanden ist, die bei Neuroblastomzellen normalerweise fehlt (KÄSER 1971). Die Prognose in diesem Fall war gut.

In einem anderen teilweise differenzierten Neuroblastom fanden wir Melaninbildung, von der auch WAHL (1943) berichtet. In unserem Fall war dies kein Hinweis auf eine gute Prognose, da der Patient den schon bei Diagnose vorhandenen Metastasen erlegen ist.

Die prognostische Sonderstellung der Ganglioneurome läßt keine Rückschlüsse auf die Prognose von histologischen Zwischenformen der Neuroblastome zu, wenn wir für die Ganglioneurome eine abweichende Pathogenese annehmen. Sieht man dagegen das Ganglioneurom nur als eine besondere Verlaufsform der Neuroblastome an, wofür vieles spricht, kann eine extraadrenale Tumorlokalisation beim Neuroblastom im biologischen Zusammenhang mit den Ganglioneuromen als prog-

nostisch vorteilhaft angesehen werden. Die größere Chance, daß die extraadrenal gelegenen Tumoren sekundär einen höheren Differenzierungsgrad erreichen oder gar ganz ausreifen, dürfte hierbei im Vordergrund stehen.

2) Die Rolle biologischer Gegebenheiten für die Prognose der Neuroblastome

Zunächst haben wir die Frage zu klären, nach welcher Remissionszeit beim Neuroblastom von Heilung gesprochen werden kann. Nach GROSS (1959) gilt ein Patient als klinisch geheilt, der wenigstens 2 Jahre nach Einsetzen der spezifischen Therapie ohne Zeichen eines aktiven Krankheitsprozesses überlebt. Dieser Grundsatz geht auf die Beobachtung zurück, daß nahezu alle Patienten, die der Tumorkrankheit letztlich erliegen, vor Ablauf von 24 Monaten sterben, nach BACHMANN (1972) 98 % der infausten Fälle, wobei nach FORTNER (1968) sogar 90 % bereits im ersten Jahr ad Exitum kommen, nach BACHMANN etwa 2/3. Unsere Befunde sind entsprechend: Alle verstorbenen Kinder starben innerhalb von 2 Jahren, 10 von 11 im ersten Jahr (vgl. Abb. 26). Von anderen Autoren werden Überlebenszeiten von 3 Jahren (LINGLEY 1967) oder 5 Jahren (DARGEON 1960; FORTNER 1968) gefordert. Unsere 5 Fälle von Fünfjahresheilungen erlangen deshalb besondere Bedeutung.

Die Risikoperiode nach COLLINS (1956), die sich aus dem Alter des Patienten bei Diagnosestellung zuzüglich 9 Monaten (wegen der Annahme einer intrauterinen Genese) zusammensetzt, ist nicht mehr im Gebrauch. Sie unterschätzt zum einen die Remissionszeit bei jüngeren Patienten, wie sich im Fall der Patientin (9) zeigte, die nach zwei COLLINS'schen Risikoperioden ein Rezidiv bekam, zum anderen bewertet sie unserer Ansicht nach die übliche Fünfjahresheilung bei älteren Patienten zu gering.

Über die Rolle einzelner biologischer Größen für die Prognose des Neuroblastoms bestehen in der Literatur verschiedene Auffassungen. Folgende biologischen Gegebenheiten wurden als prognostisch bedeutsam erwähnt:

a) Alter bei Diagnose: bessere Prognose, je jünger der Patient ist, besonders deutlich bei Kindern unter 2 Jahren und unter 1 Jahr (Conference 1967, Survey: 573 Fälle; SUTOW 1958: 496 Fälle; BODIAN 1959; GROSS 1959 an 217 Fällen; BRESLOW 1971: 246 Fälle; STELLA 1970: 125 Fälle; TAMINELLI 1970: 54 Fälle; VARKARAKIS 1973: 62 Fälle)

b) Sitz des Primärtumors: bessere Prognose der außerhalb der Nebennieren im Bauch, Becken, Thorax und Hals gelegenen Neuroblastome (GROSS 1959; Conference 1967, Survey; MARSDEN und STEWARD 1968; LINGLEY 1967; SWANK 1971; VARKARAKIS 1973).

c) Histologie: bessere Prognose, je reifer das Zellbild (Conference 1967; BECKWITH 1968; FORTNER 1968; SUTOW 1958 nur für Kinder unter 2 Jahren).

d) Tumorausbreitung: von allen Autoren wurde ausnahmslos eine schlechtere Prognose bei disseminierter Tumoraussaat gefunden, wobei jedoch Unterschiede nach dem Sitz der Metastasen bestehen sollen.

e) weitere Faktoren: bisher keine eindeutigen Beziehungen des Nerve-Growth-Factors zur Prognose (WAGHE 1970); immunologische Vorgänge (BILL 1970).

zu a)

Unsere Beobachtungen stimmen damit völlig überein (vgl. Tab. 31). Wir haben die Patienten unter 2 Jahren in eine Gruppe zusammengefaßt, um eine für die Statistik ausreichende Anzahl zu erhalten. Etwa 50 % unserer Patienten gehören in diese Altersgruppe. Die genaue Altersverteilung in unserer Serie (vgl. Abb. 3) stimmt im 33-Prozent-Wert und im 50-Prozent-Wert mit großen Kollektiven überraschend genau überein (BACHMANN 1972; BRESLOW 1971).

Ein Unterschied zwischen der Prognose im ersten zu der im zweiten Lebensjahr war von uns nicht eruierbar, ist aber nach verschiedenen Autoren sicher anzunehmen (Conference 1967, Survey; MARSDEN und STEWARD 1968; MARTIN 1969; TAMINELLI 1970; BRESLOW 1971).

zu b)

Wir haben aufgrund der Angaben in der Literatur zwischen adrenalem und extra-adrenalem Tumorsitz unterschieden und fanden signifikant bessere Ergebnisse bei extraadrenalem Sitz (vgl. Tab. 31). Hierbei teilten wir den adrenalen Tumoren solche zu, die klinisch nicht von den adrenalen unterscheidbar waren, bei denen die genaue Beziehung zur Nebenniere also unklar blieb. Nach der Theorie der embryonalen Induktion von WILKERSON (1967) dürfte dies aber für das Ergebnis unerheblich sein. Demgegenüber sieht SUTOW (1958) keinen Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Prognose. Er vergleicht allerdings nur die abdominale Lokalisation und nicht die adrenale mit den übrigen Lokalisationen.

Die mediastinale Lage wurde seit langem als prognostisch günstig angegeben (GROSS 1959; SCHWEISGUTH 1959b). CLATWORTHY (1970) gibt eine zwei- bis dreimal bessere Prognose der thorakalen Neuroblastome an. Eine günstige Prognose der zervikalen Neuroblastome stellte GROSS und ebenso SWANK (1971) fest. Die günstige Prognose der im Becken entstandenen Neuroblastome hebt BENSANEL hervor (1972), ferner REILLY (1968), GROSS, SWANK und MAAS 1972).

Wir fanden in nicht repräsentativer Anzahl eine gute Prognose bei einem intraspinal gelegenen und einmal bei einem in der Klitoris gelegenen Neuroblastom vor, ferner bei zwei Sanduhrtumoren. Der Ursprung dieser Tumoren liegt wahrscheinlich extraspinal (LEPINTRE 1969), was aber für die Prognose im Bezug auf die Nebennieren jedenfalls eine extraadrenale Lokalisation darstellt. Wir merken an, daß wir zweimal das Einwachsen speziell von thorakalen Tumoren in die Foramina intervertebralia beobachteten (Pat. 15 und 16).

Wenn manche Autoren eine abdominale Lage gegenüber der extraabdominalen Lage prognostisch unterschiedlich bewerten, ergibt sich zu unseren Befunden kein Widerspruch, da die adrenalen Tumoren den weitaus größeren Anteil der abdominalen stellen (GROSS 1959; BACHMANN; WILLIAMS 1965). Der Nachteil der abdominalen Lage soll dadurch begründet sein, daß im Bauchraum mehr Platz für einen Tumor ist als anderswo, so daß eine Geschwulst erst spät erkannt wird (MELICOW 1953). Im Becken liegende Tumoren können im Einklang damit eher entdeckt werden, sie sind außerdem der rektalen Palpation zugänglich, was also eine rein topographische Begünstigung darstellen würde.

zu c)

Wir haben nur grob zwischen wenig differenzierten Neuroblastomen (etwa Grad III und IV nach BECKWITH) und Ganglioneuroblastomen aller Reifungsstufen unterschieden und fanden eine signifikante Beziehung zur Prognose (Tab. 31). YOUNG (1970), der ähnlich einteilt wie wir, konnte dagegen keine derartige Beziehung feststellen, ebensowenig KOOP (1965). Die Gruppe der Ganglioneuroblastome (Gruppe 2) machte bei uns etwa die Hälfte der Neuroblastome aus, bei BECKWITH (1968) aber weniger, wie auch im Kongreßbericht des Jahres 1967 (s. u. Conference 1967, Survey). Die Ergebnisse von BECKWITH sind:

- für über 50 % differenzierte Formen:	100 % Überlebende
- für Differenzierung von 5 - 50 % :	75 % "
- für Differenzierung unter 5 % :	32 % "
- für undifferenzierte Formen :	4 % "

Bei 268 Patienten der "American Academy of Pediatrics" (Conference 1967, Survey) wurden bei gut bis mäßig differenzierten Tumoren 30 %, bei spärlich differenzierten nur 9 % Überlebende beobachtet.

zu d)

Die Häufigkeit von Fernmetastasen liegt nach unseren Beobachtungen mit 12/27 wesentlich günstiger als bei anderen Autoren, die nicht unter 70 % angeben (GROSS 1959; GRISWORD 1964; RICE 1966).

Die Tumorausbreitung wird von vielen Autoren in speziellen Stadien ausgedrückt. Die klassischen Metastasierungstypen von PEPPER, HUTCHINSON und SMITH (Hautmetastasen) sind hierbei bis auf den Typ PEPPER in den Hintergrund getreten. Unsere Stadieneinteilung nach LAMPERT und PINKEL (1971) (vgl. Tab. 9) berücksichtigt neben der Frage regionaler oder generalisierter Ausbreitung die Resezierbarkeit und besonders die Frage nach einer Knochenmarksinfiltration. In der Tat wurde für die Aussaat in den Knochen eine besonders schlechte Prognose gefunden, so nach GROSS (1959) mit nur 1 % Zweijahresheilungen, während Lebermetastasen nach PEPPER vom selben Autor mit 67 % Überlebenden günstiger beurteilt werden. Dagegen konnte SUTOW (1958) bei Patienten unter 2 Jahren keine Korrelation zwischen Vorhandensein oder Ort der Metastasen und Prognose finden, räumt aber neuerdings (SUTOW 1970) die prognostische Bedeutung der Metastasierung allgemein ein. Bei unseren Ergebnissen ist eine schlechte Prognose und Fernmetastasen praktisch identisch, wir stellten also keine Unterschiede nach der Art der Metastasierung fest. Das uns auffallende Freisein der Lungen von Metastasen ist vielleicht immunologisch zu erklären. KOLDOVSKY (1969) gibt zu bedenken, daß die Lunge als exponiertes Organ relativ starke Abwehrmechanismen besitzt. Da nach BACHMANN (1972) Lungenmetastasen ausgesprochen selten sind, zweifeln wir die nur röntgenologisch diagnostizierten Lungenmetastasen bei einem unserer in Langzeitremission stehenden Patienten an (Pat. 7).

D'ANGIO, EVANS und KOOP (1971) grenzen ein generalisiertes Stadium besonders guter Prognose ab (Stadium IV s), bei dem der Primärtumor noch nicht auf die Gegenseite übergegriffen hat, obwohl Metastasen in Leber, Haut oder Knochenmark (ohne Röntgenbefund) festzustellen sind. Wir sahen bei dem einzigen Fall, der diesem Stadium entsprach (Pat. 26), einen tödlichen Verlauf. Unser Patient war allerdings über 2 Jahre alt, er gehört also, wie aus Tab. 1 der Ar-

beit von BRESLOW (1971) zu entnehmen ist, in eine Untergruppe des Stadium IVs, für die in der Originalarbeit nur 5 Beobachtungen vorliegen, davon 2 mit tödlichem Ausgang. Die Bedeutung des Stadium IVs für Patienten über 2 Jahre ist unserer Meinung nach statistisch noch nicht gesichert. Ein Unterschied zwischen Stadium II und III nach D'ANGIO, der sich für die Prognose ergeben soll je nachdem, ob der Primärtumor die Mittellinie überschreitet oder nicht, war bei den retroperitonealen Tumoren unserer Serie nicht feststellbar (vgl. Tab. 23). Dies widerlegt jedoch nicht anderweitige Beobachtungen.

Zweijahresremissionen bei Knochenmetastasen kommen in großen Kollektiven ausnahmsweise vor. Mc GOLDRICK (1970) berichtet über eine Remission von 7 Jahren nach Knochenmetastasen und zitiert 2 weitere Fälle aus der Literatur mit Fünfjahresheilung. 3 derartige Fälle beschreibt REILLY (1968). Auch KING (1961) teilt 2 Langzeitremissionen mit Metastasen mit. Nach KOLDOVSKY (1969) läßt sich ein derartiges Verhalten erklären, wenn man annimmt, daß das Tumorgewebe organspezifische Antigene bildet, die vor dem Angehen von Metastasen in einem Organ speziell dessen Abwehr überschwemmen. Wird der Primärtumor entfernt, kann das Immunsystem des betroffenen Organes wieder funktionieren und mit den Metastasen fertig werden. Praktische Konsequenzen ergeben sich wegen der Seltenheit solcher Ereignisse nicht.

zu e)

Von den weiteren prognostisch vielleicht bedeutsamen Faktoren richtet sich das Interesse in erster Linie auf immunologische Vorgänge, nachdem der von LEVI-MONTALCINI 1964 gefundene Nerve-Growth-Factor eine Beziehung zur Klinik des Neuroblastoms vermissen läßt (BILL 1968; WAGHE 1970).

Neuroblastomspezifische Antigene hat 1968 HELLSTRÖM gefunden. Bestätigt wurden diese Untersuchungen von BILL (1968), nicht aber von KOHEN (1970). Die HELLSTRÖMS fanden 1969 blockierende Antikörper beim Neuroblastom, welche die Tumorzellen vor der Immunreaktion des Wirts schützen. Die Tumorzellen können so die Abwehr unterlaufen (Enhancement).

Eine gute Prognose bei Kindern unter einem Jahr soll nach BILL (1970) mit einer hohen Lymphozytenzahl im peripheren Blut einhergehen, ebenso wie das Auftreten von Lymphozyten und Plasmazellen im Tumorgewebe (MARTIN und BECKWITH 1968; BILL 1969). Unsere negativen Befunde in dieser Beziehung sagen wenig aus, aber SWANK (1971) konnte bei 125 Fällen die Befunde von BILL (1970)

nicht bestätigen. BILL (1969) brachte auch das Auftreten von Lymphozyten und Plasmazellen im Tumor mit einer besseren Prognose in Verbindung. Die Ergebnisse von BILL (1970) würden eine Rolle von Immunvorgängen für die bessere Prognose im Säuglingsalter nahelegen. Es bleibt abzuwarten, ob der Nachweis von Immunvorgängen die Prognose innerhalb einer Altersgruppe besser erklärt als andere Faktoren wie Lokalisation und Histologie.

Vielleicht ein Hinweis auf Immunvorgänge ist die in einem gewissen Prozentsatz der Neuroblastomerkrankungen auftretende myoklonische Enzephalopathie (BRAY 1969). Bei einem der von uns beobachteten Fälle (Pat. 16, 1971 von FÖRSTER publiziert) war die IgA-Fraktion der Immunglobuline erhöht, bei einem anderen die Gammaglobulinfraction insgesamt (Pat. 14). BRAY, der 6 weitere Fälle aus der Literatur allein seit 1968 zitiert, führt drei Erklärungsversuche für dieses Phänomen der assoziierten Enzephalopathie an: 1) Das Karzinogen ist zugleich enzephalopathogen. 2) Eine Antigen-Antikörper-Reaktion, ausgehend von Tumorzellen oder von Tumorstoffen, spielt sich als metaneoplastischer Prozeß im Kleinhirn und Hirnstamm ab, welche als verwundbarste Stellen im Zentralnervensystem gelten. 3) Metaboliten des Tumorstoffwechsels lösen die Symptome aus.

Interessant ist die bevorzugte Tumorlokalisation im Thorax (BRAY 1969; MARTIN 1971), wie auch wir sie in einem Fall beobachteten.

Die gute Prognose bei beiden beobachteten Fällen läßt sich durch andere biologische Gegebenheiten hinreichend erklären, so daß die prognostische Bedeutung einer myoklonischen Enzephalopathie beim Neuroblastom unklar bleibt.

Vergleicht man die verschiedenen Ansichten in der Literatur zum Problem der prognostischen Bedeutung biologischer Gegebenheiten beim Neuroblastom, ergibt sich, daß der Tumorausbreitung und dem Alter des Patienten von allen Autoren eine entscheidende Rolle für die Prognose eingeräumt wird, was von der Histologie und der Lokalisation des Primärtumors nicht allgemein feststellbar ist.

Leider werden von den meisten Autoren Verknüpfungen (Kontingenzen) zwischen der Häufigkeit einzelner Größen nicht beachtet, was die Gefahr von Trugschlüssen über die Rolle einer einzelnen Größe in sich birgt. Den tatsächlichen Verhältnissen kann nur eine Analyse gerecht werden, die alle Gegebenheiten, die für die Prognose eine Rolle spielen könnten, gleichzeitig berücksichtigt. Wir haben in der vorliegenden Arbeit vor allem versucht, Abhängigkeiten bzw. Überschneidungen zwischen einzelnen Größen zu eruieren, konnten aber wegen der

begrenzten Anzahl von Patienten und der damit verbundenen Beschränkung auf verteilungsfreie statistische Methoden nur bei positiven Aussagen zu signifikanten Ergebnissen vordringen (vgl. die statistischen Bemerkungen).

Hinweise in der Literatur für Überschneidungen (Kontingenzen) fanden wir für alle diskutierten Größen vor:

f) Verknüpfung der Tumorausbreitung mit anderen biologischen Größen:

- mit dem Alter bei Diagnose: ältere Patienten werden in fortgeschrittenen Stadien angetroffen. SUTOW (1958) fand das Alter über 2 Jahren signifikant mit dem Auftreten von Skelettmetastasen korreliert. Über ähnliche Verbindungen berichteten LINGLEY (1967), SCHWEISGUTH (1968a), VARKARAKIS (1973). Unsere eigenen Ergebnisse sind in gleicher Richtung signifikant (Tab. 11). Nach BACHMANN (1972) ist die Art der Metastasierung abhängig vom Alter. Der Typ PEPPER mit Lebermetastasen wird bevorzugt bei angeborenen oder früh manifesten Neuroblastomen angetroffen.

- mit der Lokalisation des Primärtumors: disseminierte Tumorausbreitung ist bei Sitz in der Nebenniere bzw. im Abdomen überzufällig häufig. EVANS (1971a) sah eine disseminierte Tumorausbreitung (Stadium IV des Autors) nur bei 26 % der thorakalen, aber bei 62 % der abdominalen Neuroblastome. VARKARAKIS (1973) bestreitet einen solchen Zusammenhang. Unsere Befunde ergaben eine signifikant häufigere Fernmetastasierung bei adrenaler Tumorlokalisation (Abb. 12).

- mit der Histologie: häufiges Zusammentreffen von Metastasierung und unreifem Zellbild. MAAS (1972) fand die Ganglioneuroblastome bei Diagnose ohne Fernmetastasen vor. Wir fanden eine signifikante Häufung von Fernmetastasen bei histologisch wenig oder nicht differenzierten Tumoren (Tab. 13).

Für Punkt f) ergibt sich somit eine weitgehende Bestätigung unserer Ergebnisse in der Literatur, mit Ausnahme der speziellen Aussage von VARKARAKIS, dessen Krankengut aus 62 histologisch gesicherten Neuroblastomfällen besteht. Allerdings hat der Autor nicht wie wir die adrenalen, sondern alle abdominalen zusammengefaßt, unter denen er nur 16 in der Nebenniere fand, übrigens mit ausnahmslos schlechter Prognose (vgl. Punkt b). Wir kommen deshalb zu dem Schluß, daß unsere Ergebnisse, die enge Zusammenhänge zwischen der Tumorausbreitung und anderen Größen zeigen, zutreffend sind.

Unsere Arbeit legt den Schluß nahe, da Tumorausbreitung und Prognose Kontingenz zeigten (vgl. Tab. 30), daß die Tumorausbreitung mit Fernmetastasen (Sta-

dium III nach LAMPERT) das für eine infauste Prognose entscheidende Kriterium ist. Nach Angaben in der Literatur sollten jedoch prognostische Unterschiede innerhalb eines Stadiums, wie wir sie nicht finden konnten, berücksichtigt werden. Zum einen ist dies die relativ gute Prognose beim Metastasentyp PEP-PER (Lebermetastasen), den wir nur in einem Fall (Pat. 5), mit letalem Ausgang, beobachteten, zum anderen das Stadium IVs nach EVANS, D'ANGIO u. a. (1971) (vgl. Punkt d dieses Kapitels).

In diesem Zusammenhang müssen wir die wichtige Frage klären, ob die Tumorausbreitung - wie bei uns - genügt, um in allen Fällen die Prognose zu erklären, oder ob die anderen Größen wie Alter, Lokalisation und Histologie nicht nur die Tumorausbreitung bestimmen, sondern darüber hinaus und unabhängig davon prognostische Bedeutung haben. Wir können aufgrund unserer eigenen Ergebnisse diese Frage nicht klären, verweisen aber auf die Arbeit von BRESLOW u. a. (1971), wo ein von der Tumorausbreitung unabhängiger prognostischer Einfluß des Lebensalters herausgearbeitet wurde, wobei innerhalb der einzelnen Stadien jüngere Patienten einen günstigeren Krankheitsverlauf zeigten.

Allerdings ist unserer Meinung nach mit der Arbeit BRESLOW's nicht bewiesen, daß gerade der Altersunterschied die Prognoseunterschiede innerhalb eines Ausbreitungsstadiums ausmacht, da die Autoren die anderen biologischen Gegebenheiten in ihrer Relation zum Alter außer Acht lassen. Anhand unserer eigenen Ergebnisse und denen anderer Autoren sind das Alter beim Neuroblastom mit der Histologie und der Lokalisation vielleicht derartig miteinander korreliert, daß der Effekt des Alters in der Arbeit von BRESLOW auch auf Lokalisations- oder Histologiedifferenzen rückführbar wäre. Wir plädieren also dafür, die Untersuchungen von BRESLOW nur als allgemeinen, allerdings bedeutenden Hinweis zu werten, daß es einen von der Tumorausbreitung und Metastasierungsart unabhängigen Einfluß anderer biologischer Größen auf die Prognose gibt. Daraus folgt unmittelbar für den Vergleich von Therapieergebnissen, daß vergleichbare Fälle von Neuroblastomerkrankungen nicht nur in Bezug auf Stadium (Tumorausbreitung bzw. Metastasierungstyp) und Alter (BRESLOW 1971), sondern auch in Bezug auf Lokalisation und Histologie ähnlich sein sollten. Unsere Ansichten über die Kontingenzen des Alters mit anderen bisher diskutierten biologischen Größen stützen sich auf folgende Befunde:

g) Verknüpfung des Alters bei Diagnose mit der Histologie: Obwohl wir (Tab. 14) und MAAS (1972) eine solche Verknüpfung nicht als signifikant erweisen konnten,

gibt BECKWITH (1968) an, daß undifferenzierte Tumoren (Grad IV nach BECKWITH) signifikant seltener ($p = 0,07$) im Alter unter einem Jahr auftreten. Unsere negativen Ergebnisse in diesem Punkt sind hierfür kein Gegenbeweis (vgl. die statistischen Bemerkungen).

h) Verknüpfung des Alters bei Diagnose mit der Lokalisation: Wir fanden (Tab. 15) eine signifikante ($p < 0,05$) Verknüpfung derart, daß im Alter unter 2 Jahren die extraadrenale Tumorlokalisation häufiger ist. Auch TAMINELLI (1970) fand wie wir einen Zusammenhang in diesem Punkt, bezogen auf das erste Lebensjahr. SUTOW (1958) fand bei 230 Patienten keine derartige Verknüpfung, unterschied aber nicht wie wir und TAMINELLI innerhalb der abdominalen Gruppe nach adre-naler und extraadrenaler Lokalisation.

i) Verknüpfung der Tumorlokalisation mit der Histologie: Eine von uns nicht signifikant gefundene Verknüpfung dieser beiden Größen (Tab. 14) stellte BECKWITH 1968 fest. Er fand die undifferenzierten Formen gehäuft in den Nebennieren und merkt an, daß dieser Befund die schlechte Prognose der adrenalen Neuroblastome erklären könnte.

Aufgrund der angeführten Befunde kommen wir zu dem Schluß, daß es wegen der beim Neuroblastom zu erwartenden Kontingenzen zwischen einzelnen biologischen Größen schwer sein dürfte, die Rolle eines einzelnen Faktors für die Prognose nachzuweisen. Wir stehen auf dem Standpunkt, daß bei allen Untersuchungen hierüber geprüft werden muß, wie weit sich die einzelnen Faktoren überdecken, um Trugschlüsse zu vermeiden. Es war uns z. B. bei unseren Untersuchungen nicht möglich, den prognostischen Einfluß des Alters von dem der Lokalisation statistisch auseinanderzuhalten. Während unsere Befunde eine gewisse Unabhängigkeit des Einflusses der histologischen Reife erkennen lassen (Tab. 14), mahnen die Befunde BECKWITH's in diesem Punkt zur Vorsicht. Nimmt man die Richtigkeit der Punkte g, h und i an, wären zwei biologische Konstellationen beim Neuroblastom besonders häufig zu erwarten: einmal Patienten mit extraadrenalem, histologisch reiferem Tumor im Alter unter 2 Jahren, zum zweiten Patienten, die älter als 2 Jahre sind und einen unreifen Tumor adrenaler Lokalisation haben.

Bei dem von uns angegebenen Modell, in dem wir die prognostischen Faktoren in bestimmte Zusammenhänge mit der Prognose bringen (Abb. 33), gehen wir erstens von der Annahme aus, daß Alter, Lokalisation und Histologie vor allem

über das Ausbreitungsstadium die Prognose beeinflussen, und daß zweitens jede Größe eine gewisse eigenständige Rolle spielt, so daß die Auswirkungen gleichgerichteter Größen kumulieren. Dieses Modell vermag in 19/20 der Fälle die Prognose (Abb. 32) und in 26/27 der Fälle das Stadium zu erklären (Abb. 16). Unsere 5 Spätergebnisse (Fünfjahresheilungen) fügen sich in unser Erklärungsmodell: In 3 Fällen waren Alter, Lokalisation und Histologie gemeinsam günstig, in den 2 anderen Fällen als einzige Größe die Histologie ungünstig, in keinem Fall lag also mehr als eine der Größen in ungünstiger Weise vor. REILLY (1968) betont, daß er bei 3 Langzeitremissionen von metastasierten Neuroblastomen ausnahmslos extraadrenale Lokalisation und Alter unter einem Jahr sah, was nach unserem Modell zwei günstige Eigenschaften sind.

Falls unser Modell zutrifft, sollten Neuroblastompatienten - ganz besonders in kleinen Kollektiven - unter Berücksichtigung aller von uns diskutierten biologischen Gegebenheiten miteinander z. B. in Bezug auf die Therapie verglichen werden. Hierfür könnte eine grobe Aufschlüsselung nach biologischen Gegebenheiten vorgenommen werden und die Ergebnisse wie im Schema der Abb. 16 festgehalten werden. Patienten gleichen Stadiums und Metastasentyps in gleichen Unterfeldern sind dann in etwa vergleichbare Fälle.

Nach unseren Ergebnissen und nach allem, was unseres Wissens in der Literatur hierüber bekannt ist (z. B. SUTOW 1958), braucht das Geschlecht hierbei nicht berücksichtigt zu werden.

3) Die Frage nach der Wirksamkeit der Therapie

Eine vergleichende Beurteilung von Therapieergebnissen ohne Berücksichtigung der biologischen Gegebenheiten, die nach unserer Anschauung zu Trugschlüssen führen kann, ist in der Literatur nicht selten. Für bedenklich halten wir die Gleichsetzung einer Therapieart in ihren verschiedenen Kombinationen, da wegen der möglichen Interferenzen z. B. der Röntgentherapie und der Chemotherapie jede Kombination primär als eine neue Therapieart anzusehen ist.

Da Spontanheilungen nur selten zu erwarten sind (etwa bei 1 - 2 % der Neuroblastome nach DRUKKER 1965, bzw. bei 5 - 10 % im Säuglingsalter nach TAMINEL-

LI 1970). und weil unbehandelte Kinder mit großer Sicherheit sterben (bei BO-DIAN, 1959, starben 57 von 58 unbehandelten Patienten), ist eine Therapie ohne Frage notwendig. Unser Gesamtergebnis von 10 Zweijahresheilungen unter 20 beobachteten Fällen stimmt mit allen Ergebnissen in der Literatur überein, deren Prozentsätze bei über 28 % Zweijahresheilungen liegen, was meist der Fall ist. Nach GROSS (1959) wurde dieser Wert noch vor 1950 um 6 % unterschritten, lag dann aber später (1957) bei 36,7 %. In dieser Größenordnung bewegen sich die Ergebnisse in zwei großen amerikanischen Serien, der "Children's Cancer Study Group A-Serie" und der "Philadelphia-Serie" mit insgesamt knapp über 30 % Zweijahresheilungen bei 246 Patienten (BRESLOW 1971). BACHMANN (1972) gibt mit 24 % Zweijahresheilungen einen relativ niedrigen Wert an. Unsere Heilungsquoten getrennt nach der Anwesenheit von Fernmetastasen liegen für das Stadium III (Fernmetastasen) mit Sicherheit weit unter dem von uns aus statistischer Sicherheit angegebenen Maximalwert von 32 %, wenn man das Überwiegen der prognostisch infausten Knochenmetastasen in unserem Krankengut (vgl. Tab. 8), wie es GROSS (1959) an 217 Fällen beobachtet hat, in Rechnung stellt. Unsere Heilungsquote von mindestens 58 % bei Patienten ohne Fernmetastasen stimmt mit den Werten von GROSS (70 %) und BRESLOW (50/83) überein.

Unsere Therapieergebnisse sind mit der Tumorausbreitung bzw. mit den biologischen Gegebenheiten besser erklärbar als mit der Art der Therapie (vgl. Tab. 28 und 29). Bereits SUTOW (1958) hat Dreijahresheilungen besonders hervorgehoben, bei denen in Bezug auf alleinige Operation oder alleinige Röntgentherapie gleich gute Ergebnisse erzielt worden waren. Er beobachtete Dreijahresheilungen nicht nur nach totaler, sondern auch nach subtotaler Resektion ohne zusätzliche Bestrahlung. Die Art der Therapie ist auch nach CLATWORTHY (1970) und nach SCHWEISGUTH (1968a) weniger bedeutsam. Letztere Autorin berichtet wie SUTOW von Fällen, bei denen alleinige Operation, auch Teilresektion, vor allem im Säuglingsalter erfolgreich war. EVANS (1971a) sieht die alleinige Operation bei seinem Stadium I und II (homolateral begrenzte Tumorausbreitung ohne Fernmetastasen) als ausreichend an. Wir merken hierzu an, daß das einzige in unserer Serie beobachtete Rezidiv nach alleiniger Operation auftrat.

Subtotale Tumorresektion hat bei uns zusammen mit Nachbestrahlung zu Fünfjahresheilungen (2 Fälle) bzw. zu einer Zweijahresheilung geführt (vgl. Tab. 28 und 29), bei prognostisch günstiger Konstellation biologischer Größen. Gute Ergebnisse mit dieser Therapie sah GROSS (1959), sowie KÄSTNER (1971) mit Langzeitremission in 4/7 der Fälle.

Mit Radiotherapie allein konnte in zwei unserer Fälle das Tumorgeschehen zum Stillstand gebracht werden, in einem Fall - bei günstiger biologischer Ausgangslage - für die Zeit von 20 Jahren. Nach dieser Zeit wurde der Tumor als Ganglioneurom entfernt (Pat. 2). Eine Ausreifung unter der Bestrahlung, wie sie D'ANGIO (1968b) für möglich hält, nehmen wir in diesem Fall an, da der Tumor nach dem neuerlichen histologischen Befund nicht verändert war. KÄSTNER (1971) berichtet über Langzeitergebnisse (4 - 26 Jahre) bei 8 von 15 nur bestrahlten Patienten, darunter 3 von 4 mit Metastasen des Typs PEPPER.

Über die Rolle der Chemotherapie können wir nach unseren Befunden wenig aussagen. Wir vermuten allerdings (vgl. Abb. 26), daß die Überlebenszeit der infausten Fälle verlängert wird (vgl. SAWITZKY 1970), eventuell einmal über die Zweijahresgrenze hinaus. Tumorrückbildungen und zeitweise Remissionen wurden in unserer Serie beobachtet (vgl. Abschnitt V, 2c3). Effekte der Chemotherapie in Bezug auf die Heilungsquote konnten von uns nicht nachgewiesen werden, wie die Heilungsquote in unserem Krankengut eine Beziehung zu bestimmten Epochen überhaupt vermissen läßt.

SUTOW (1970) verglich Therapieergebnisse von 1956 mit solchen des Jahres 1962, wobei die Einführung von Vincristin und Cyclophosphamid zu Buche hätte schlagen sollen. Eine entscheidende Verlängerung der Überlebenszeit konnte der Autor beim Neuroblastom aber nicht finden, außer bei Kindern unter 2 Jahren, die keine Metastasen hatten. Gleichbleibende Überlebensraten sah KOOP (1972) im Vergleich von Ergebnissen über eine Dauer von 15 Jahren. Einen Effekt der von JAMES (1965) vorgeschlagenen alternierenden Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Vincristin beobachteten PINKEL (1968) und TAMINELLI (1970) beim Säugling. WINDMILLER (1966) beobachtete langanhaltende Tumorremissionen bei Chemotherapie.

Die Therapievorschläge in der Literatur setzen, sofern nicht eine maximale Kombinationstherapie gefordert wird, den Akzent mehr auf die Operation oder mehr auf die Bestrahlung. Die Chemotherapie wird meist als zusätzliche Therapie, selten allein eingesetzt. Die längste von uns beobachtete Überlebenszeit (Abb. 26) hatte eine Patientin (Pat. 15), die ausschließlich eine alternierende Chemotherapie erhalten hatte, bei stattgehabter Fernmetastasierung.

D'ANGIO, EVANS und KOOP (1971) legen Zurückhaltung bei der Röntgen- und Chemotherapie nahe, wenn der Tumor klar lokal begrenzt ist und total oder subtotal reseziert werden kann.

HECKER (1969) empfiehlt radikale oder subtotale Resektion abdominaler Neuroblastome, so lange der Tumor die Mesenterialwurzel nicht infiltriert hat. Bei echter Inoperabilität soll nach Bestrahlung des sehr strahlensensiblen Tumors erneut laparotomiert werden. Alternierende Chemotherapie für 1 Jahr soll sich anschließen, wenn es als wahrscheinlich gilt, daß Tumorgewebe zurückgeblieben ist.

STELLA (1970) bevorzugt die maximale Dreierkombination (Operation, Röntgen- und Chemotherapie) für alle Stadien der Erkrankung; im lokal begrenzten Stadium mit Akzent auf der Operation, bei Lebermetastasierung mit vorzugsweiser Röntgentherapie, beim disseminierten Stadium mit vorzugsweisem Einsatz der Chemotherapie.

SWANK (1971) hält besonders die Strahlentherapie beim Neuroblastom für angebracht, während KOOP (1972) dieser nur für das Stadium III nach EVANS (bilaterale Tumorausbreitung ohne Fernmetastasen) einen Wert zuspricht.

GROSS (1959) beschreibt wie KÄSTNER (1971) gute Erfolge der Röntgentherapie bei Lebermetastasen. Er sah eine Verbesserung der Heilungsrate in zeitlichem Ablauf korreliert mit einem aggressiveren Vorgehen durch Kombination von Operation, Röntgenbestrahlung und Chemotherapie.

Eine Therapie mit dem Nerve-Growth-Factor wurde von KUMAR (1970) als ineffektiv beschrieben, ebenso die Therapie mit Vitamin B₁₂ an 137 Fällen (LANG-MANN 1970).

Im Zusammenhang mit den diskutierten immunologischen Vorgängen bei der Neuroblastomerkrankung empfiehlt BILL (1969) bei der Chemotherapie Rücksicht auf die Immunsuppression, ebenso stellt MAAS (1972) die Frage, ob nicht Röntgentherapie, Chemotherapie und Steroidmedikation der Selbstheilung im Wege stehen.

Unsere Beobachtungen an 5 Langzeitremissionen von über 5 Jahren Dauer fügen sich in das allgemeine Bild bezüglich Biologie und Therapie beim Neuroblastom ein, wobei die Tatsache, daß in keinem der Fälle maximale Kombinationstherapie

zur Anwendung kam, und daß der Tumor nur teilweise oder nicht entfernt wurde, besondere Beachtung verdient, weil sie die untergeordnete Rolle der Art der Therapie unterstreicht.

Die Quote von 5/11 Fünfjahresheilungen in unserem Krankengut läßt sich schlecht mit anderen Ergebnissen vergleichen. VICH und PALACEK (1967) sowie PEREZ (1968) geben Fünfjahres-Überlebensraten von 13/32 bzw. von 14/32 an, KÄSTNER 12/34 Vierjahresheilungen. FORTNER (1968) kann über 36,3 % Fünfjahresheilungen mit multiplen Metastasen berichten. YOUNG (1970) betont den Zusammenhang von Fünfjahresheilungen mit der biologischen Konstellation (extraadrenaler Tumorsitz und jüngeres Alter), REILLY (1968) in gleicher Weise.

Wir wollen besonders auf die Möglichkeit protrahierter Verläufe hinweisen. KONRAD (1973) sah zweimal einen späten Tod (nach 6 1/2 und 10 Jahren) nach blandem Verlauf. SCHWEISGUTH (1968a) berichtet von 2 Kindern, die seit 5 bzw. 9 Jahren mit bioptisch gesichertem aktivem Tumor am Leben waren. PINKEL (1968) gibt an, daß von 7 Zweijahresheilungen 5 Kinder später verstorben sind.

7 von 10 unserer Überlebenden haben die Risikoperiode von COLLINS (1956), d. h. ihr Erkrankungsalter zuzüglich 9 Monate überschritten. Die COLLIN'sche Risikoperiode bietet unserer Ansicht nach vor allem beim Säugling keinen hinreichenden Schutz vor falschen Prognosen, während sie bei Patienten über 5 Jahren die allgemein übliche Fünfjahresheilung wohl unterbewertet.

4) Die Frage nach den Spätschäden

Im Zusammenhang mit der Langzeitremission treten beim Neuroblastom mit den Spätschäden (vgl. Tab. 27) unerwartete Probleme auf. Neurologische und orthopädische Schäden durch den Tumor selbst oder dessen Behandlung stehen in unserer Beobachtungsreihe an erster Stelle. Besondere Beachtung verdienen die schweren bleibenden Ausfälle zentraler Funktionen durch eine mit der Grunderkrankung vergesellschaftete myoklonische Enzephalopathie (Pat. 14 und 16, vielleicht auch 12). Diese Patienten stehen weiter unter antiepileptischer Therapie. 2 von 3 Patienten mit tumorbedingter Rückenmarkskompression haben noch beträchtlich an den Tumorfolgen zu leiden, obwohl sie von der Tumorkrankheit genesen sind.

Zu beachten ist außerdem, daß nach Strahlen- und Chemotherapie in späterem Lebensalter ein gehäuftes Auftreten von Malignomen droht. WAKONIG-VAARTA-JA (1971) schließt aufgrund zytogenetischer Befunde bei 5 Langzeitüberlebenden eine sekundäre Malignitätsentwicklung nach Röntgentherapie nicht aus. Die relativ gute Heilungsquote bei besonders gelagerten Neuroblastomfällen wird von derartigen Gefährdungen, besonders aber von den manifesten Spätschäden leider überschattet.

VII) ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 27 Fällen von Neuroblastomen und 2 Fällen von Ganglioneuromen aus den Jahren 1950 - 1971, die in der Münchner Universitäts-Kinderklinik im Dr. -von-Haunerschen Kinderspital, speziell in der Kinderchirurgischen Klinik zur Behandlung waren, wird auf die prognostische Bedeutung biologischer Gegebenheiten sowie der angewandten Therapie eingegangen. Fünf Langzeitremissionen von mehr als 5 Jahren finden dabei besondere Berücksichtigung.

Klinische Befunde werden zusammengestellt und im Rahmen unserer speziellen Fragestellung diskutiert.

Wir fassen unsere Ergebnisse wie folgt zusammen:

1) Die Ganglioneurome nahmen eine Sonderstellung in biologischer und prognostischer Hinsicht ein. Ihre biologische Stellung zu den Neuroblastomen wird diskutiert. In beiden Fällen handelte es sich um Zufallsbefunde bei Kleinkindern im Mediastinum paravertebral. Die Prognose war sehr gut, in einem Fall nach nur subtotaler Tumoresektion. In beiden Fällen blieben Thoraxdeformitäten zurück.

2) Die Neuroblastomerkrankungen werden nach Geschlecht und Alter der Patienten sowie nach Histologie, Lokalisation und Ausbreitung des Tumors analysiert.

Die Geschlechtsverteilung war gleichmäßig. Die Altersverteilung war stark gegen die ersten Lebensjahre verschoben, 50 % der Patienten waren unter 2 Jahre alt. Wir fanden 20 retroperitoneale Tumoren, davon 16 im Bereich beider Nebennieren, ferner 4 Tumoren im Mediastinum und je einen intraspinal, zervikal und genital ausgehenden Tumor. Histologisch konnten wir 13 undifferenzierte bzw. nur gering ausdifferenzierte Formen von 14 zum Teil ausdifferenzierten Formen abtrennen. Wir beobachteten in 12 Fällen Fernmetastasen, davon 3mal viszerale und 9mal Knochenmetastasen. Die Lungen waren nie nachweislich befallen.

3) Bei der Untersuchung biologischer Gegebenheiten in Bezug auf Tumorausbreitung und Prognose verwendeten wir als statistisches Hilfsmittel einen parameterfreien Test. Wir fanden beim Geschlecht und bei der Anamnesedauer keine Beziehung zu Tumorausbreitung und Prognose, dagegen signifikante Beziehungen beim Alter, bei der Tumorlokalisation und bei der Histologie. Als Ergebnis stellen wir ein Modell zur Diskussion, das die Prognose bei unseren Fällen am besten zu erklären vermag. Danach ist die Tumorausbreitung wie auch die Progno-

se davon abhängig, wie viele der Größen Alter, Tumorlokalisation und Histologie in ungünstiger Weise vorliegen. Dabei nehmen wir an, daß die Auswirkungen gleichgerichteter Größen kumulieren. Als prognostisch günstig gilt ein Alter unter 2 Jahren, Lokalisation des Tumors außerhalb der Nebennieren und ein teilweise differenziertes Zellbild. Wir fanden die Tumorausbreitung bzw. die Prognose schlechter, wenn mehr als eine der biologischen Gegebenheiten in ungünstiger Weise vorlag. Die günstige biologische Konstellation bei den Spätergebnissen wird hervorgehoben.

4) Bei jüngeren Patienten wurde signifikant häufiger ein extraadrenaler Tumorsitz angetroffen. Die Bedeutung von Beziehungen dieser Art zwischen einzelnen biologischen Gegebenheiten für deren prognostische Bewertung wird diskutiert. Hierbei stellen wir heraus, daß es nicht genügt, einen einzigen biologischen Faktor im Hinblick auf die Prognose zu untersuchen. Vielmehr sollen alle möglicherweise bedeutsamen Faktoren einerseits im Hinblick auf die Prognose, andererseits auf gegenseitige Zusammenhänge untersucht werden. Ist ein solcher Zusammenhang gegeben - wie bei uns zwischen Alter und Tumorsitz - so bleibt die Bedeutung der Einzelfaktoren unklar bis die Art der Abhängigkeit geklärt ist.

5) Bei Therapievergleichen sollte die biologische Ausgangssituation mit berücksichtigt werden, vor allem in kleinen Kollektiven. Wir fordern deshalb eine wenigstens grobe Aufschlüsselung der zu vergleichenden Patienten nach Alter, Tumorlokalisation, Histologie und Tumorausbreitung einschließlich der Metastasierungsart. Die Art der Therapie war gegenüber den biologischen Gegebenheiten bzw. der Tumorausbreitung von untergeordneter Bedeutung für die Prognose. Ein günstiger Einfluß von alleiniger Strahlentherapie sowie von subtotaler Tumoresektion in Verbindung mit Strahlentherapie läßt sich an Langzeitremissionen belegen. Eine Protrahierung infauster Fälle durch Chemotherapie wird für möglich gehalten. Änderungen der Überlebensrate im Lauf der Beobachtungszeit konnten nicht nachgewiesen werden.

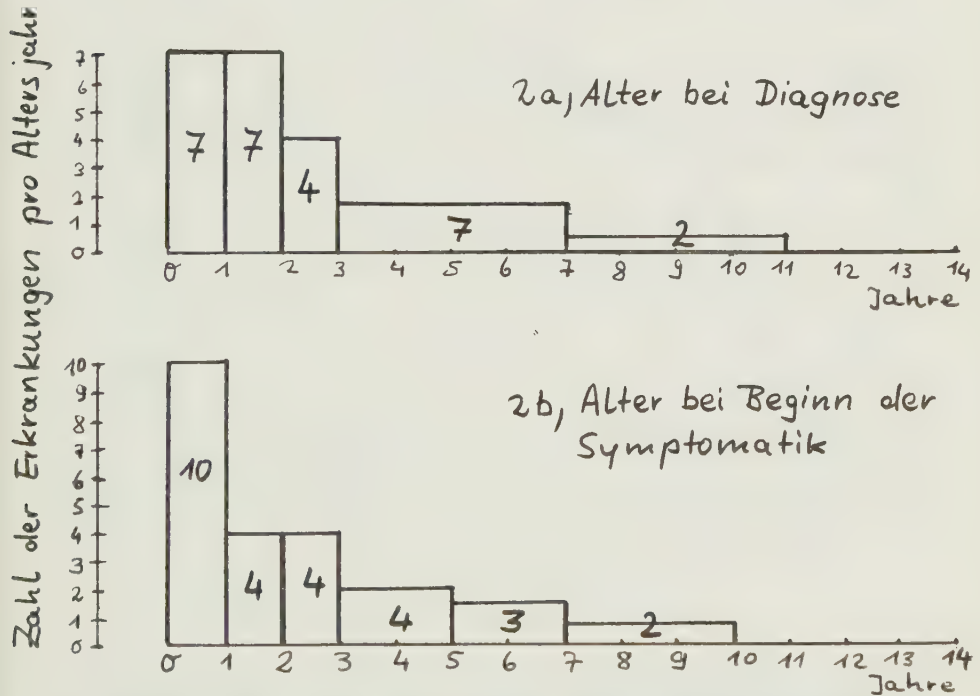
6) Die relativ gute Zweijahres-Heilungsquote von mindestens 58 % bei Erkrankungen ohne Fernmetastasen wird von bleibenden Gesundheitsschäden überschattet, die neurologischer und orthopädischer Natur sind. Auf die Problematik der das Rückenmark komprimierenden Tumoren sowie der von uns beobachteten myoklonischen Enzephalopathie beim Neuroblastom wird eingegangen.

VIII) TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tab. 1: Alter der 27 Neuroblastompatienten bei Diagnose

Alter (Jhre.)	1/2	1/2-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-11
Anzahl	3	4	7	4	1	2	1	3	1	1

Abb. 2: Relative Erkrankungshäufigkeit an Neuroblastom, bezogen auf verschiedene Altersjahre

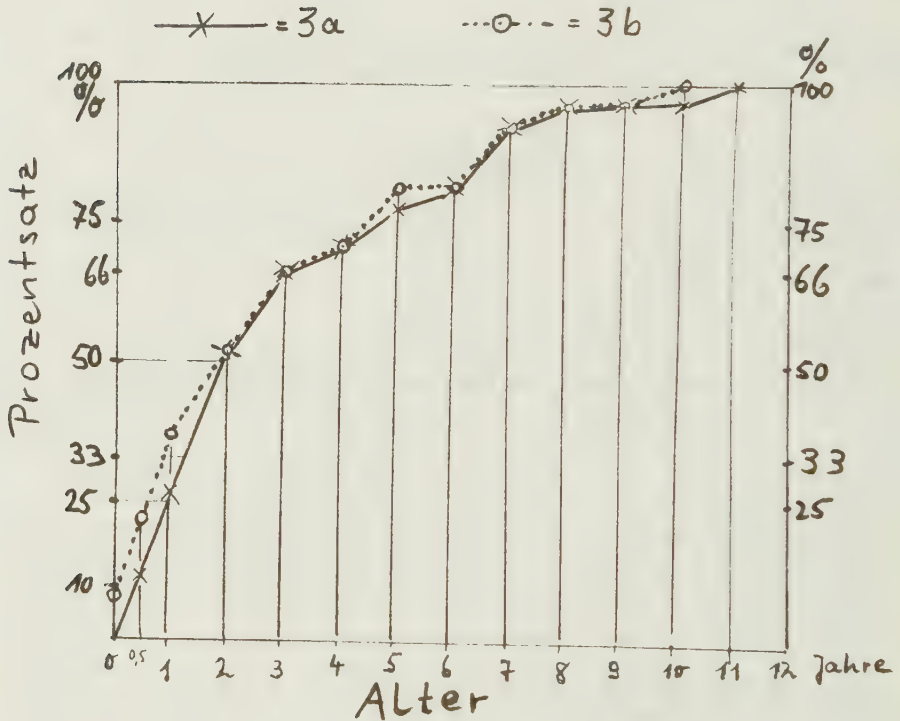


Man erkennt in 2a), daß die Altersgruppen unter 2 Jahren bevorzugt betroffen waren, in 2b) sogar die Altersgruppen des ersten Lebensjahres.

Abb. 3: Relative Summenhäufigkeit der Neuroblastome, bezogen auf das Alter der Patienten

a) bei Diagnose

b) bei Beginn der Symptomatik



Aus der Abbildung geht hervor, daß sich bis zu einem gewissen Alter (Abszisse) ein gewisser Prozentsatz (Ordinate) aller von uns beobachteten Neuroblastome manifestiert hat. Die Kurve 3b) zeigt, daß beim Alter Null ein kleiner Prozentsatz angeborener Neuroblastome anzunehmen ist. Außerdem kann eine immer stärkere Abflachung der Kurven mit zunehmendem Altersabstand vom Alter Null abgelesen werden, d.h. mit wachsendem Abstand von der Geburt wurde die Manifestation seltener. Man sieht ferner, daß etwa 50% der Fälle im Alter von 0 bis 2 Jahren, die restlichen 50% innerhalb der nächsten zehn Jahre auftraten. Der 50%-Wert, Median genannt, liegt also etwa bei 2 Jahren.

Tab. 4: Alter und Geschlecht

$<2\frac{1}{2}$ $>2\frac{1}{2}$

♂	7	6
♀	7	7

Keine signifikante Kontingenz zwischen Alter (bei Diagnose) und Geschlecht ($p > \alpha = 0,05$).

Das Geschlechterverhältnis ist in jeder Altersgruppe der Neuroblastompatienten in etwa gleich.

Legende zu Abb. 5 (auf S. 88):

In dieser Abbildung ist jeder beobachtete Tumor nach seiner Lokalisation eingetragen. Die Nebennieren und Teile des Skeletts sind zur Orientierung schematisch dargestellt.

Jeder Fall ist mit der Nummer der Epikrise aus Kapitel IV B sowie mit dem Geschlecht eingezeichnet.

Wir unterscheiden folgende Lokalisationen:

A = zervikal und thorakal, B = re. Nebenniere

C₁ = linke Nebenniere, C₂ = Umgebung der li. Nebenniere

D = intraspinal, Unterbauch, kleines Becken und Klitoris.

Legende zu Abb. 6 (auf S. 89):

Hier sind die einzelnen Fälle nach biologischen Gegebenheiten analysiert.

Die Lokalisation entspricht schematisch den Verhältnissen in Abb. 5.

Die schattierten Felder bedeuten:

Vorliegen einer biologischen Größe, die als ungünstig angesehen wird. Jeder Quadrant enthält spezielle Angaben zum Fall:

Alter bei
Diagnose
(Jahre)

Stadium
I bis III

Verlauf:
ℓ = lebt,
(2-Jahres-
heilung)

Histologie
1 = unreif
2 = reifer

! = 5-Jahresheilung

- = verstorben

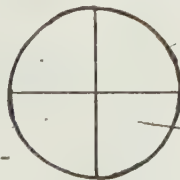


Abb. 5: Lokalisation des Primärtumors bei 27 Neuroblastomen und 2 Ganglioneuromen (Legende siehe vorhergehende Seite)

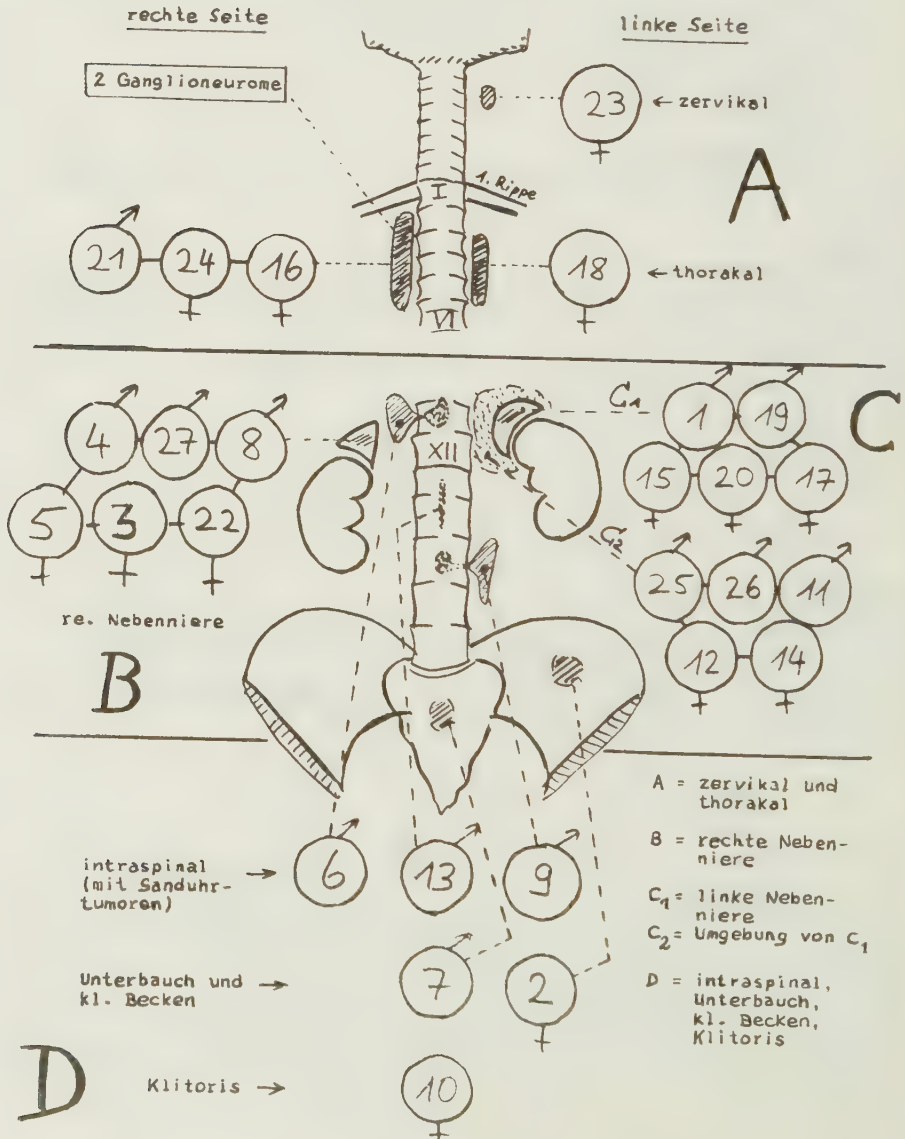
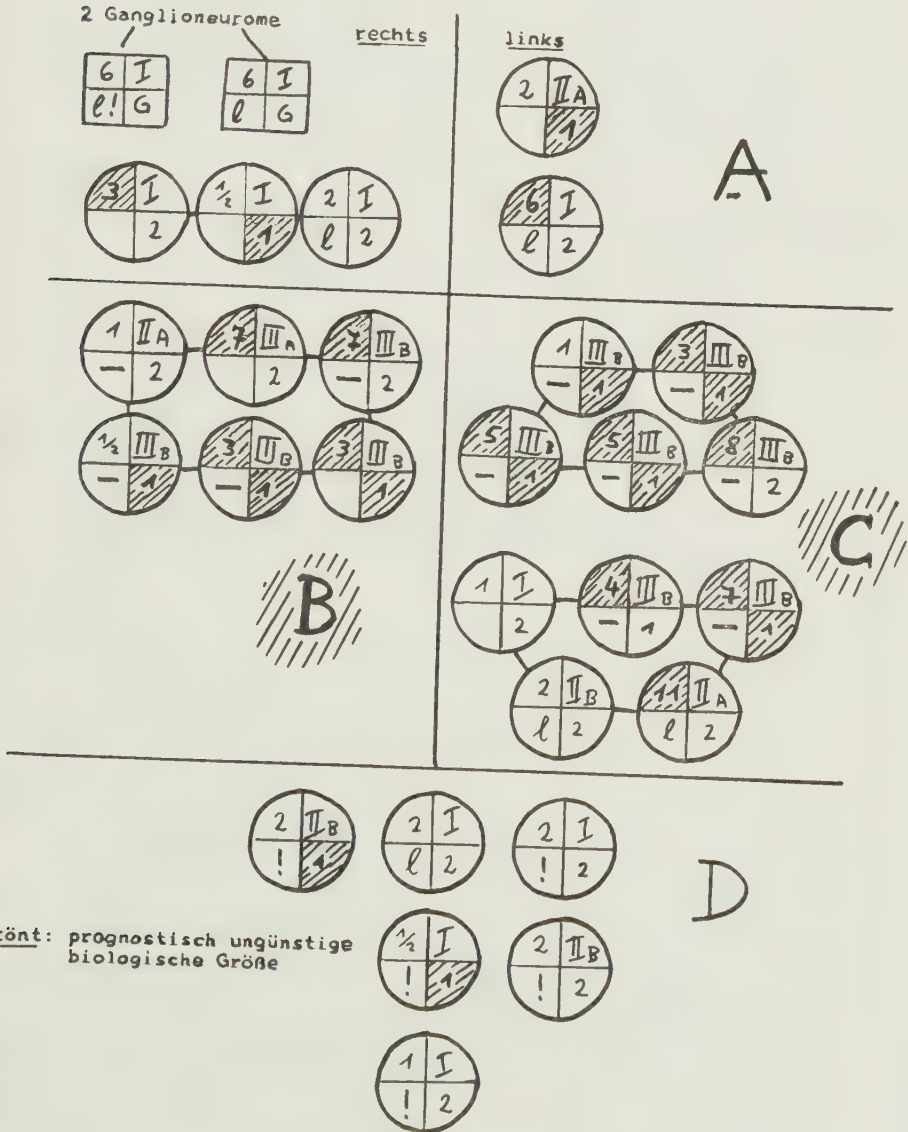


Abb. 6: Lokalisation, Alter, Stadium, Histologie und Verlauf bei 27 Fällen von Neuroblastom und 2 Ganglioneuromen (Legende siehe S. 87)



Tab. 7: Histologie und Geschlecht

	Gr.1	Gr.2
♂	6	7
♀	7	7

Gr. 1 = histologisch Gruppe 1),
vorwiegend unreif

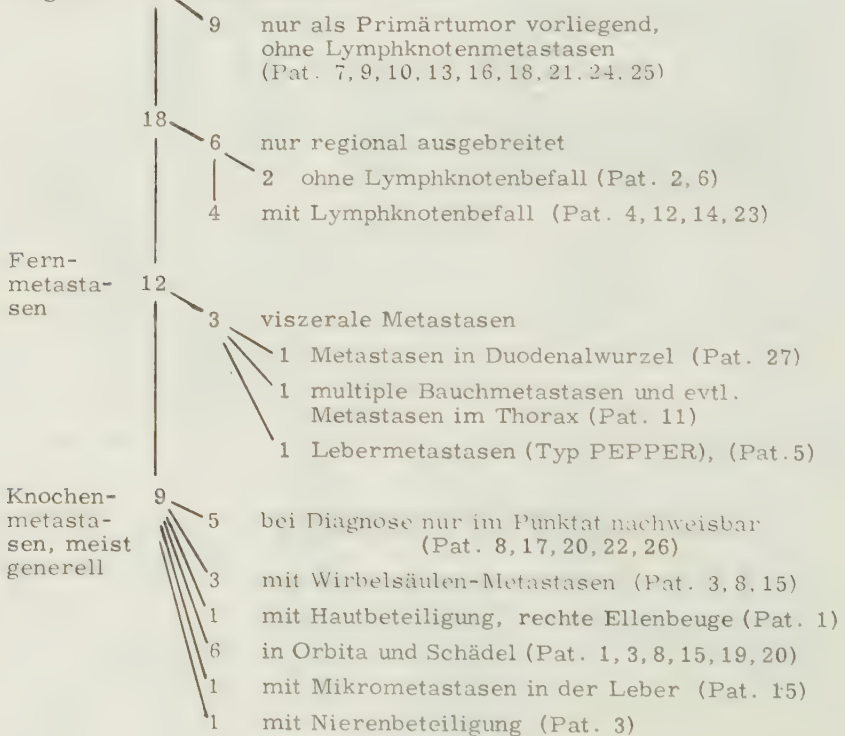
Gr. 2 = histologisch Gruppe 2),
zum Teil differenziert

Keine signifikante Kontingenz zwischen Geschlecht und histologischer Gruppierung ($p > \alpha = 0,05$)

Die Verteilung der 27 Fälle in der Tabelle läßt keine Beziehung zwischen Histologie und Geschlecht beim Neuroblastom erkennen.

Tab. 8: Übersicht über die Metastasierungswege

Insgesamt 27 Neuroblastome, davon



Lungenparenchym nie nachweislich befallen, vgl. die Obduktionsbefunde (Pat. 1, 3, 5, 15).

Tab. 9:

Klinische Stadien des Neuroblastoms

(Universitäts-Kinderklinik München 1971, LAMPERT und PINKEL)

STADIEN

- I Lokal begrenzt, völlig resezierbar
- II Regional:
- A Teilresezierbar
- B Nicht resezierbar
- III Generalisiert:
- A Ohne Knochenmarksinfiltration
- B Mit Knochenmarksinfiltration

Tab. 10: Anamnesedauer und Krankheitsstadium

	A_1	A_2	
Stadium I	4	5	A_1 = kurze Anamnesedauer (2 Wochen bis 2 Monate) A_2 = längere Anamnesedauer (3 bis 13 Monate) In Vierfeldertafel (Doppelstrich) keine signifikante Kontingenz (pb >> $\alpha = 0,05$).
" II	3	3	
" III	7	5	

Eine gesicherte Beziehung zwischen Anamnesedauer und Krankheitsstadium ist nach der vorliegenden Verteilung der 27 Neuroblastomfälle nicht ableitbar.

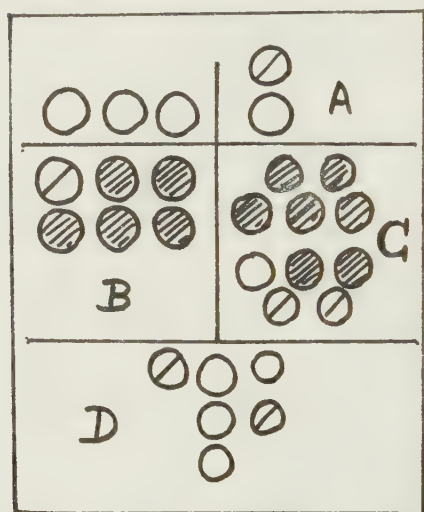
Tab. 11: Stadien und Lebensalter (bei Diagnose)

	< 2 J.	> 2 J.	
Stadium I	7	2	In Vierfeldertafel (Doppelstrich) signifikante Kontingenz zwischen Alter und Stadium (pb < 0,005 << $\alpha = 0,05$)
" II	5	1	
" III	2	10	

Stadium und Lebensalter verteilen sich bei den 27 Neuroblastomfällen sehr unproportioniert.

Die Aussage, daß das Stadium III vorzugsweise im Alter über 2 Jahren anzutreffen ist, Stadium I und II dagegen im Alter unter 2 Jahren, ist mit $\alpha = 0,05$ signifikant.

Abb. 12: Lokalisation und Stadien (vgl. Abb. 5 u. 6)



A/D = Lokalisation ohne Beziehung zu den Nebennieren

B/C = Lokalisation mit Beziehung zu den Nebennieren

○ = Stadium I

◐ = Stadium II

◑ = Stadium III

	BC	AD
Stad. I/II	4	11
III	12	0

Signifikante Kontingenz in der Vierfeldertafel zwischen Stadium und Lokalisation ($pb < 0,005 \ll \alpha$).

Nach der Abbildung tritt das Stadium III vorzugsweise im Bereich der Nebennieren auf, Stadium I und II in den anderen Lokalisationen. Diese Beziehung ist rechnerisch signifikant ($\alpha = 0,05$), gemäß der ungleichen Verteilung der 27 Neuroblastomfälle.

Tab. 13: Histologie und Stadien beim Neuroblastom

	Gr. 1	Gr. 2
Stadium I	2	7
" II	2	4
" III	9	3

Gr. 1 = histologisch Gruppe 1), vorwiegend unreif

Gr. 2 = histologisch Gruppe 2), z.T. differenziert

Signifikante Kontingenz zwischen Histologie und Stadium ($pb < 0,025 < \alpha$)

Die 27 Fälle sind so verteilt, daß sich eine signifikante Häufung von Fällen mit unreifer Histologie im Stadium III, mit reiferer Histologie im Stadium I und II ergibt.

Tab. 14: Beziehung zwischen Histologie und Lokalisation sowie zwischen Histologie und Alter beim Neuroblastom

		Histologie	
		Gr.1	Gr.2
Lokalisation	AD	4	7
	BC	9	7

Keine signifikante Kontingenz zwischen Histologie und Lokalisation bzw. Alter ($p > \alpha = 0,05$)

		Histologie	
		Gr. 1	Gr. 2
Alter	< 2 J.	6	8
	> 2 J.	7	6

Die 27 Fälle sind in beiden Tafeln ziemlich proportioniert verteilt. Signifikante Beziehungen ergeben sich hierbei nicht.

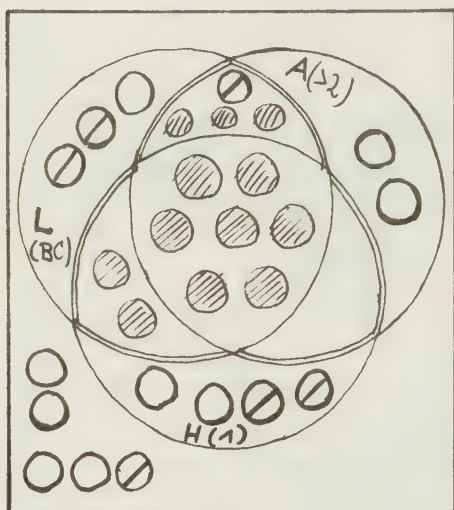
Tab. 15: Beziehung zwischen Alter und Lokalisation beim Neuroblastom

		Alter	
		<27.	>27.
Localisation	AD	9	2
	BC	5	11

Signifikante Kontingenz zwischen Alter und Lokalisation ($p < 0,025 < \alpha = 0,05$)

Die ungleiche Verteilung der 27 Fälle in der Tabelle ergibt ein überzufällig häufiges Zusammentreffen beider Größen in dem Sinne, daß bei Patienten über 2 Jahren die Lokalisation im Nebennierenbereich (BC) häufiger anzutreffen ist, bei Patienten unter 2 Jahren die anderen Lokalisationen. Dies erschwert eine Unterscheidung beider Größen im statistischen Vergleich mit anderen, z.B. mit Krankheitsstadium oder Prognose.

Abb. 16: Übersicht über die Zusammenhänge des Neuroblastom-Stadiums mit der Lokalisation, mit dem Alter und mit der Histologie



- L (BC) = innerhalb dieses Kreises nur die Lokalisation BC, außerhalb AD
- A (> 2) = innerhalb des Kreises höheres Alter (> 2 Jahre), außerhalb niedrigeres
- H (1) = innerhalb des Kreises Histologie 1), außerhalb: 2)

- = Stadium I
- ◐ = Stadium II
- ◑ = Stadium III

In dieser Abbildung haben wir unsere 27 Fälle zuerst so in einem Schema nach Art eines VENN-Diagramms aus der Mengenlehre angeordnet, daß Patienten mit ähnlichen biologischen Gegebenheiten als homogene Gruppe hervortreten. Je ein Kreis schließt innerhalb eine biologische Gegebenheit ein bzw. außerhalb aus. Durch Überschneidung der 3 Kreise entstehen Schnittmengen, welche homogen sind, d.h. nur je eine Art biologischer Konstellation enthalten. Das innerste Feld gehört 3 Kreisen an, das äußerste Umfeld keinem der Kreise. Die Innenräume der Kreise haben wir so definiert, daß die für das Stadium ungünstigen Größen gegen die Bildmitte zu kumulieren, die günstigen dagegen nach außen zu. Zuletzt wurden die Stadien-Symbole eingezeichnet. Man sieht, daß im Mittelfeld (3 ungünstige Größen gleichzeitig) von 7 Patienten alle im Stadium III angetroffen wurden. In den angrenzenden Feldern innerhalb der Doppelkontur (2 ungünstige Größen) findet man 5 von 6 Patienten im Stadium III. Außerhalb der Doppelkontur

zählt man 14 Fälle im Stadium I bzw. II, von denen 9 (in den 3 äußeren Kreissegmenten) immerhin 1 ungünstige Größe in der biologischen Konstellation aufweisen. Die 5 Fälle außerhalb der Kreise weisen die günstigste biologische Konstellation auf. Die Häufigkeiten in den Tabellen 11 - 15 sind aus Abb. 16 ablesbar. Man beachte die Unterschiedlichkeit der Stadien innerhalb und außerhalb der Doppelkontur, die in der Abbildung als Schwelle zwischen Stadium I/II und Stadium III auffällt. Lokalisation, Alter und Histologie erscheinen als drei unabhängige Faktoren im Hinblick auf das Krankheitsstadium.

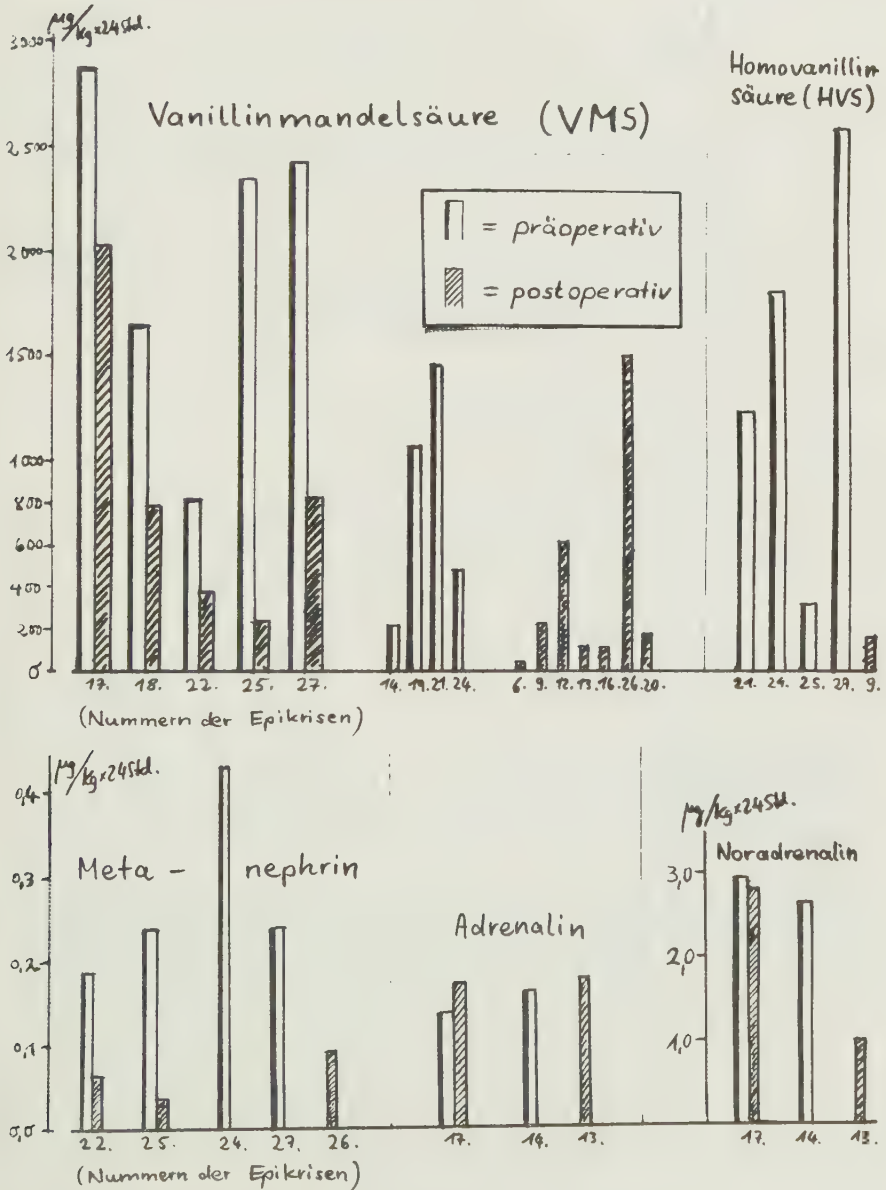
Tab. 17: Allgemeine Symptome und Krankheitsstadien bei 27 Neuroblastompatienten

	Gesamt	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Bemerkungen
Gewichts- abnahme	18/27	4/9	3/6	11/12	vorwiegend im Stad. III
Allgemein- zustand reduziert	10/ 27	1/9	2/6	7/12	häufiger im Stad. III
Temperatur erhöht	13/27	3/9	3/6	7/12	etwas häufiger im Stad. III
Schmerzen	11/27	1/9	3/6	7/12	selten im Stad. I (Säuglingsalter!)
Blässe	11/27	1/9	2/6	8/12	vorwiegend im Stad. III
Verdau- ungsstö- rungen		g l e i c h m ä ß i g			

Tab. 18: Häufigkeit der Symptome und Häufigkeit der Erstsymptome bei 27 Neuroblastomerkrankungen

	als erstes Symptom	insgesamt
Gewichtsabnahme	9	18
Allgemeinzustand reduziert (Abgeschlagenheit, Müdigkeit)	1	10
Temperaturerhöhung		13
- subfebril		8
- febril	1	5
(- remittierend)		(5)
Schmerzen		11
- am Ort	3	6
- entfernt	2	7
Blässe (anämisch)	1	11
Blutungsneigung	1	1
Psychische Veränderung		12
- erregt		7
- verlangsamt		7
- Schlafstörung		3
Neurologische Symptomatik	2	11
Schwellung		10
- am Hals	1	1
- Protrusio bulbi	1	3
- aufgetriebenes Abdomen	2	6
Verdauungsstörungen		10
- Erbrechen	2	8
- Durchfall	1	2
- Obstipation	1	5
Infektneigung	1	9
Atembeschwerden u. Husten	3	3
Kreislaufbeschwerden		4
Hochdruck (auch intraoperativ)		3
Übermäßiges Schwitzen	2	3
Durst	1	3

Abb. 19: Metaboliten des Katecholaminstoffwechsels im 24-Stunden-Urin von Neuroblastompatienten Prä- und postoperative Werte, bezogen auf kg des Körpergewichts



Tab. 20: Abweichende Diagnosen vor der endgültigen Diagnose eines Neuroblastoms:

a) Tumoren

- WILMS - tumor (histologisch)
- Rundzellsarkom (histologisch)
- Retikulumzellsarkom (Knochenmarkshistologie)
- Phäochromozytom (Hochdrucksymptomatik)

b) entzündliche Erkrankungen

- Appendizitis (Bauchschmerz; operiert)
- Invagination (Bauchschmerz; operiert)
- Zöliakie (2 mal) (Durchfälle)
- Rachitis (Schwitzen)
- Coxitis (Hüftschmerz)

c) Systemerkrankungen

- Spinale oder muskuläre Systemerkrankung (intraspinale Tumoren)
- Genitalmißbildung, adrenogenitales Syndrom (Klitorisschwellung)

Tab. 21: Erweiterung der Operationsindikation beim Neuroblastom

	inop.	oper.
1951	6	7
1967	1	13

inop. = als inoperabel eingestuft

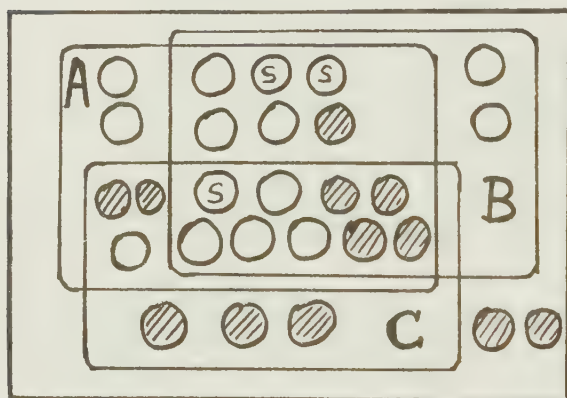
oper. = als operabel eingestuft

Die unproportionierte Verteilung unserer 27 Fälle zeigt, daß nach 1968 das Verhältnis operabler Fälle zu inoperablen stark angestiegen ist.

Tab. 24: Überblick über die zur Chemotherapie benutzten Zytostatika

Medikament	Wirkungsart	Zeit	Patienten
Urethan	Carbaminsäure- äthylester; Hypnotikum u. Zytostatikum	vor 1952	(1, 3)
Actinomycin	Antimitotikum	1964	Infiltration eines Tu- morrestes in situ (9)
Trenimon	Alkylans	1967	(11)
Cyclophosphamid	Alkylans	ab 1965	(8, 15 bis 17, 19 bis 23, 25 bis 27)
Vincristin	Antimitotikum	ab 1970	(10) im Rezidiv, (15 bis 23, 25 bis 27)

Abb. 25: Übersicht über die Therapiekombinationen bei 27 Neuroblastompatienten. Unterschiede in den Stadien sind hervorgehoben.

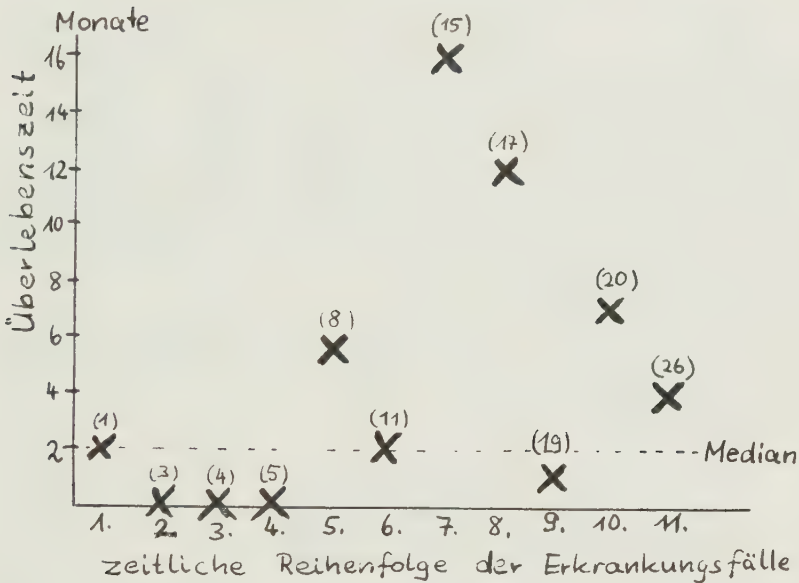


- = Patient im Stadium I/II
- ◐ = Patient im Stadium III
- S = Patient, bei dem nur subtotal operiert wurde (nur im Stadium I/II vorkommend)

- A = die Patienten innerhalb des umrandeten Feldes (Rechteck) wurden operiert (S: nur subtotal operiert)
- B = die Patienten innerhalb dieses Rechtecks erhielten Strahlentherapie
- C = die Patienten innerhalb der rechteckigen Umrandung wurden chemotherapeutisch behandelt

Ähnlich wie in Abb. 16 sind die 27 Neuroblastompatienten in ein VENN-Diagramm eingetragen. Fälle mit gleicher Therapiekombination treten gruppiert hervor. Man sieht, daß 9 Patienten verschiedenen Stadiums (im Mittelfeld) eine maximale Therapie mit allen 3 Therapiearten erhalten haben.

Abb. 26: Überlebenszeiten der verstorbenen Neuroblastompatienten



Im Rangkorrelationstest nach KENDALL und MANN *kein* signifikanter Trend zu längeren Überlebenszeiten ($p > \alpha = 0,05$).

Die 11 in Frage kommenden Patienten sind auf der Abszisse nach der zeitlichen Reihenfolge ihrer Erkrankung mit einer Rangnummer von 1 bis 11 angeordnet. Je höher die Rangnummer, desto kürzer liegt die Beobachtung zurück. Gemäß der Ordinate ist die Überlebenszeit jedes verstorbenen Patienten von der Diagnose ab gerechnet mit "X" eingetragen, dazu die Nr. der Epikrise aus Kapitel IV B. Der angewandte Test ist darauf ausgerichtet, eine statistische Verlängerung der Überlebenszeit im zeitlichen Nacheinander der Beobachtungen (= Trend zu längeren Überlebenszeiten) aufzuspüren. Der nach Abb. 26 augenscheinliche Trend erwies sich jedoch im Test als eher zufällig. Ein Trend zu längeren Überlebenszeiten hätte verschieden erklärt werden können, z.B. mit einer generellen Verbesserung des Therapiekonzepts im Laufe der Jahre.

Man beachte im übrigen den mit 2 Monaten niedrigen Mittelwert (Median) der Überlebenszeiten.

Tab. 27: Übersicht über die Spätschäden bei 8 von 10 Zwei-Jahres-Heilungen bei Neuroblastomerkrankungen

Patient (Nr. der Epikrise)	Spätschäden	Ursache	im Vergleich zu Beginn
(2)	Skoliose)	Tumor	gleich
(6)	Lendenlordose; Hypotonie des Sphinkter ani, Nachziehen des re. Beines	Sanduhr tumor mit Querschnitt in Höhe Th. 11	Lordose gleich. Querschnitt fast vollständig zurück- gebildet
(9)	Skoliose; Atrophie d. Waden- muskulatur, Gehbe- hinderung, geringer Spitzfuß	Sanduhr tumor mit Querschnitt in Höhe L. 3	Skoliose gleich. Querschnitt ge- bessert
(12)	Krampfbereitschaft, Atrophie d. Beinmus- keln, Spitzfuß re., steht nicht, Visusverschlechte- rung	wie bei (16) ? HirneMBOLIE ? (Innervations- störungen)	gering gebessert
	Darmverwachsungen	Bestrahlung	gleich
(13)	Atrophie d. Unter- schenkelmuskeln, Gehen nur mit Stützen	intraspinales Neuroblastom mit akutem Kau- da-Syndrom	gebessert, nicht mehr harn- inkontinent
(14)	Spastische Hemipa- rese, myoklonische Anfälle	wie bei (16) ?	gebessert
	Skoliose	Bestrahlung	unverändert
(16)	Ataxie d. oberen Extremität, Strabismus conver- gens (re), psych. retardiert	metaneoplasti- scher Prozeß im ZNS ?	besser
(18)	halbseitiges Schwit- zen, HORNER	Operation	gleich

Tab. 28: Zwei- und Fünf-Jahres-Heilungen von Neuroblastompatienten, bei denen nicht maximal therapiert worden war

PAT.	Alter	Primärtumor	Stad	Hist	THERAPIE		CHEM	Rem.	Bemerkungen
					OP	RÖ			
(2) ♀	6 Mo.	li. Unterbauch (D)	IIB m	2	-	3300	-	20 J.	histologisch nachgewiesene Ausreifung bei Revision
(6) ♂	1 J.	Sanduhr tumor (Th. 11) (D)	IIB m	1	S	ja	-	7 J.	apfelgroßer Tumorrest
(7) ♂	3 Mo.	kl. Becken (D), rö. Lungenmetastasen	I m	1	T	2400	-	7 J.	Lungenmetastasen nicht mehr nachweisbar
(9) ♂	1,5 J.	Sanduhr tumor (L. 3) (D)	I	2	S	3600	+	6 J.	Tumorreste im For. intervertebr.
(10) ♀	9 Mo.	Klitoris (D) Rezidiv:	I "	2 "	T "	- -	- VCR	5 J. >2 J.	Rezidiv nach 3 (2/12) J.
(12) ♀	1 J.	li. Oberbauch (C)	IIB	2	-	5000, 5000	-	<5 J.	Tumorverkalkungen röntgenologisch unverändert
(16) ♀	1 J.	re. Mediastinum (A)	I	2	S	2000	VCR, CYC	2 J.	Tumorreste im For. intervertebr. metaneoplast. Kleinhirnprozeß

+ = Actinomycin intraoperativ

Erläuterungen:

Alter = Alter bei Diagnose

(A, B, C, D) = Einteilung der Lokalisationen in Abb. 5 und 6

Stad = Stadium

m = Primärtumor reichte über die Mittellinie

Hist = Histologie-Gruppe

OP = Operation

S = Subtotale Tumorsektion

T = Totale

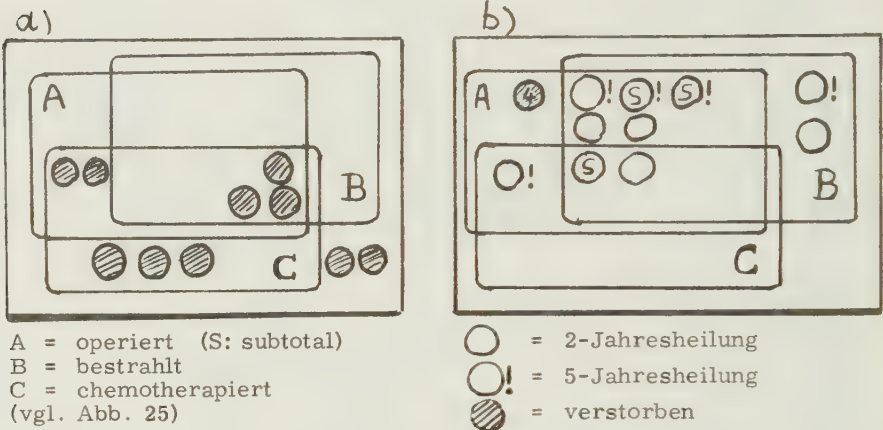
CHEM = Chemotherapie (VCR = Vincristin, CYC = Cyclophosphamid)

RÖ = Strahlentherapie (Dosen in rad)

Rem. = Remissionszeit in Jahren

rö. = röntgenologisch

Abb. 29: Erfolge der Therapie im Zusammenhang mit den Stadien
 a) beim Stadium III b) beim Stadium I/II



Beim Stadium I und II: gute, zum Teil sehr gute Ergebnisse

Beim Stadium III : kein Therapieerfolg

Erläuterung:

20 prognostisch beurteilbare Fälle sind nach Stadium getrennt in zwei gleiche Schemata gemäß Abb. 25 eingetragen, wo Therapieart und Verlauf gleichzeitig abgelesen werden können.

Unterschiede in der Prognose ergeben sich sehr augenfällig bei Vergleich der linken mit der rechten Abbildung (vgl. Tab. 30), so gut wie nicht bei Vergleich der angewandten Therapiemöglichkeiten. In 29 b) ist der nicht in direktem Zusammenhang mit seiner Neuroblastomerkrankung verstorbene Patient mit der Nummer (4) der Epikrise markiert.

Tab. 30: Rolle der Stadien für die Prognose beim Neuroblastom

	Ü.	V.
Stadium I/II	10	$\sigma_{(1)}$
III	σ	10

Ü = Überleben mehr als 2 Jahre

V = verstorben (Patient 4 in Klammer)

Signifikant Kontingenz zwischen Stadien und Prognose ($pb < 0,005 \ll \alpha = 0,05$, auch mit Pat. 4).

Die 20 prognostisch beurteilbaren Fälle sind in so ungleichem Verhältnis verteilt, daß signifikante Unterschiede im Überleben im Stadium I/II gegenüber Stadium III bestehen. In Klammer der Patient (Pat. 4), der postoperativ einer Pneumonie erlegen ist.

Tab. 31: Gegenüberstellung von Kontingenzprüfungen beim Neuroblastom

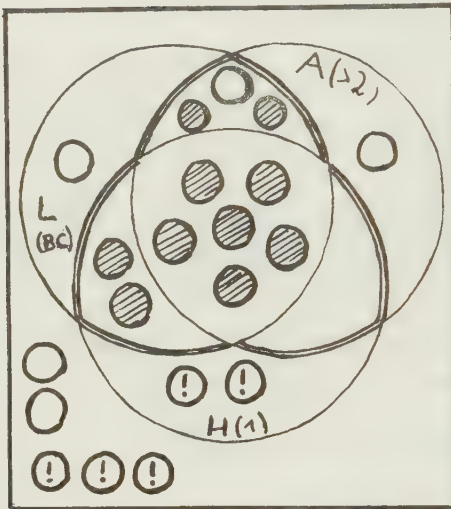
a) biologische Gegebenheiten und PROGNOSE
(20 Fälle)

gegenüber b) biologische Gegebenheiten und STADIUM
(27 Fälle)

fraglicher Zusammenhang:	a) mit PROGNOSE	b) mit STADIUM	Signifikanz ($\alpha = 0,05$)
1) Geschlecht	$pb \gg \alpha$	$pb \gg \alpha$	keine
2) Überschreiten d. Mittellinie	$pb \gg \alpha$	$pb \gg \alpha$	keine
3) Anamnesedauer	$pb \gg \alpha$	$pb \gg \alpha$	keine
4) Alter	$pb < 0,05$	$pb < 0,005$	ja
5) Lokalisation	$pb < 0,005$	$pb < 0,005$	ja
6) Histologie	$pb < 0,05$	$pb < 0,025$	ja
7) Konstellation mit nur 1 un- günstigen Größe gegenüber solchen mit 2 oder 3	$pb < 0,005$	$pb < 0,005$	ja

Diese Gegenüberstellung zeigt, daß beim Neuroblastom im Hinblick auf die Prognose die gleichen biologischen Faktoren eine Rolle spielen wie im Hinblick auf das Stadium.

Abb. 32: Prognose und verschiedene Konstellationen biologischer Größen beim Neuroblastom



L (BC) = innerhalb dieses Kreises nur die Lokalisation BC, außerhalb AD

A (>2) = innerhalb des Kreises höheres Alter (> 2 Jahre), außerhalb niedrigeres

H (1) = innerhalb des Kreises Histologie 1), außerhalb: 2)

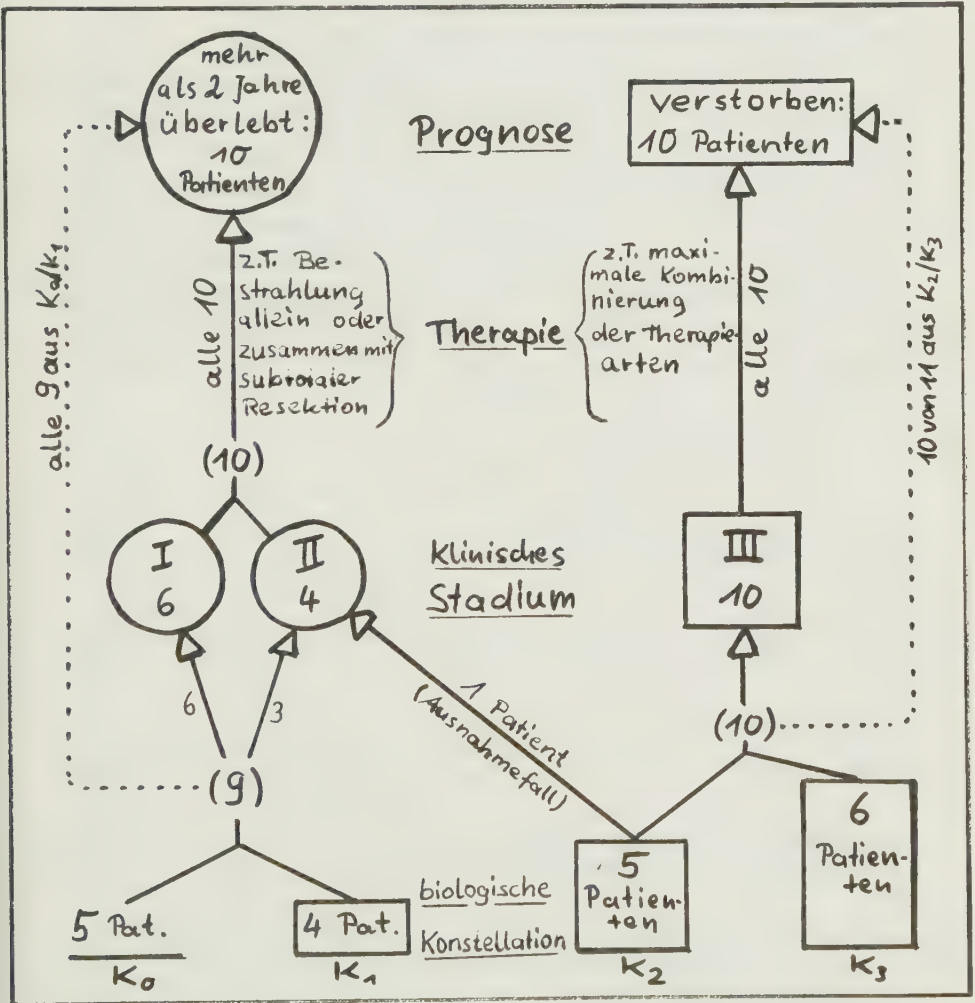
-  = verstorben
 = 2-Jahres-Heilung
 = 5-Jahres-Heilung

In dieser Abbildung sind die 20 prognostisch beurteilbaren Fälle so angeordnet, daß wie in Abb. 16 Patienten mit ähnlichen biologischen Gegebenheiten als homogene Gruppe hervortreten. Anstelle des Stadiums in Abb. 16 ist hier der Verlauf (verstorben oder mehr als 2 Jahre am Leben) eingetragen.

Wie in Abb. 16 kumulieren die prognostisch ungünstigen Eigenschaften zur Bildmitte zu. Weil die Patienten, welche weniger als 2 Jahre überlebt haben, nur mit biologischen Konstellationen von 2 oder 3 ungünstigen Gegebenheiten angetroffen werden, glauben wir, daß die Prognose umso schlechter ist, je mehr ungünstige Größen in der jeweiligen biologischen Konstellation kumulieren.

Die Doppelkontur erscheint wie schon in Abb. 16 als Schwelle, hier zwischen letalem Verlauf und 2 Jahres-Heilung.

Abb. 33: Aufschlüsselung der prognostisch beurteilbaren Neuroblastomfälle des eigenen Krankengutes nach biologischen Gegebenheiten, Stadium und Therapie (vgl. Tab. 30 und Abb. 32)
Legende siehe folgende Seite



biologische Konstellation (vgl. Abb. 32):

K₀ = keine der genannten Größen in nachteiliger Art

K₁ = nur 1 der Größen ungünstig

K₂ = Lokalisation B/C und 1 weitere ungünstige Eigenschaft

K₃ = alle angeführten Größen in nachteiliger Weise

Legende zu Abb. 33 (auf S. 107)

Die 20 prognostisch beurteilbaren Fälle sind unten auf die vorgekommenen biologischen Konstellationen verteilt.

Links sind 9 Fälle ohne (K_0) oder mit nur 1 ungünstigen Größe (K_1), rechts 11 Fälle mit 2 (K_2) bzw. 3 (K_3) ungünstigen Größen eingezeichnet. Man erkennt, daß sich links alle 9 Fälle auf Stadium I oder II aufteilen, und daß sich rechts 10 Fälle im Stadium III, nur 1 Fall im Stadium II befindet. Geht man vom Stadium weiter nach oben zur Prognose, sieht man, daß links alle 10 Patienten in Stadium I oder II eine gute, dagegen rechts alle 10 Patienten im Stadium III eine schlechte Prognose hatten, ohne Rücksicht auf die Art der Therapie. Setzt man die biologische Konstellation direkt in Beziehung zur Prognose, so ergibt sich für K_0 und K_1 eine gute Prognose in 9/9 der Fälle, für K_2 und K_3 eine schlechte Prognose in 10/11 der Fälle.

IX) LITERATURVERZEICHNIS

- ANDERS, D.; FRICK, R.; KINDERMANN, G.: Metastasierendes Neuroblastom des Feten mit Aussaat in die Plazenta. Geburtsh. u. Frauenheilk. 30 (1970), 969
- BACHMANN, K. D.: Tumoren des sympathischen Nervensystems, in: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 8, 2. Teil, S. 328 - 349. Springer-Verlag Berlin usw. 1972
- BAILEY, P.; CUSHING, H.: A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. J. B. Lippincott Co., Philadelphia 1926
- BECKER, H.: Maligne Neoplasmen im Kindesalter: Häufigkeit, Typen und Symptomatik. Pädiat. u. Pädolog. 5 (1969), 51
- BECKWITH, J. B.; PERRIN, E. V.: In situ neuroblastoma: A contribution to the natural history of neural crest tumors. Amer. J. Path. 43 (1963), 1089
- BECKWITH, J. B.; MARTIN, R. F.: Observations on the histopathology of neuroblastomas. J. Ped. Surg. 3 (1968), 106
- BENSAHEL, H.; BOUREAU, M.: Perspectives diagnostiques et pronostiques des neuroblastomes pelviens purs du nouveau-né. Ann. Chir. infant. 13 (1972), 37
- BERZEL, Hans-Günther: Besondere Verlaufsformen und spontane Rückbildung von Neuroblastomen im Kindesalter. Med. Fak. Diss. Heidelberg 1968
- BILL, A. H. Jr.: The regression of neuroblastoma. J. Ped. Surg. 3 (1968), 103
- BILL, A. H.: The implications of immune reactions to neuroblastoma. Surgery 66 (1969), 415
- BILL, A. H.; MORGAN, A.: Evidence for immune reactions to neuroblastoma and future possibilities for investigation. J. Ped. Surg. 5 (1970), 111
- BILLETER, E. P.: Grundlagen der erforschenden Statistik, statistische Testtheorie. Springer-Verlag Wien, New York 1972
- BODIAN, M.: Neuroblastoma. Pediatr. Clin. N. Amer. 6 (1959), 449
- BOLANDE, R. P.; TOWLER, W. F.: A possible relationship of neuroblastoma to von Recklinghausen's disease. Cancer 26 (1970), 162
- BRAY, P. E. u. a.: The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy in infants. J. Pediatr. 75 (1969), 983

- BRESLOW, N.; Mc CANN, B.: Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res.* 31 (1971), 2098
- BRISSAND, M. E.; BEAUVAIS, P.: Opsoclonus and neuroblastoma. *New Engl. J. Med.* 280 (1969), 1242
- BURDMANN, J. A.; GOLDSTEIN, M. N.: Long term tissue culture of neuroblastoma. III: In vitro studies of a nerve growth stimulating factor in sera of children with neuroblastoma. *J. Nat. Cancer Inst.* 33 (1964), 123
- BURGENER, F.; FUCHS, W. A.; BETTEX, M.: Die angiographische Diagnostik der abdominellen Neuroblastome. *Fortschr. Geb. Röntgenstr.* 114 (1971), 752
- CAMPBELL, R. C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin. Aus dem Englischen von P. IHM. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971
- CHAPMANN, K. W.; SHERIDAN, A.: Neuroblastoma: 10 years experience. *Surgery* 48 (1960), 1101
- CHATTEN, J.; VOORHESS, M. L.: Familial neuroblastoma: Report of a kindred with multiple disorders. *New Engl. J. Med.* 277 (1967), 1230
- CLATWORTHY, H. W.; NEWTON, W. A.: Mediastinal ganglion cell tumors in children. *Proc. Pediatric Surgical Congress, Melbourne I.* (1970), 185 - 194
- COLLINS, V. P.; LEFFLER, R. K.; TIVEY, H.: Observations on the growth rates of human tumors. *Amer. J. Röntgen.* 76 (1956), 988
- Conference 1967: Conference on the biology of neuroblastoma, September 1967, in: *J. Ped. Surg.* 3 (1968), 102 - 194. Surgical fellows of the American Academy of Pediatrics: Survey: ebenda S. 191 - 193
- COX, D.; YUNCKEN, C.; SPRIGGS, A. I.: Minute chromatin bodies in malignant tumors of childhood. *Lancet* 2 (1965), 55
- D'ANGIO, G. J.: Radiotherapy of children with neuroblastoma. *J. Ped. Surg.* 3 (1968 a), 110
Effects of radiation on the neuroblastoma. *J. Ped. Surg.* 3 (1968 b), 179
- D'ANGIO, G. J.; EVANS, A. E.; KOOP, C. E.: Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet* I (1971), 1046
- DARGEON, H. W.: Tumors of childhood. P. B. Hoeber Inc., New York 1960
Problems in prognosis of neuroblastoma. *Amer. J. Roentgen.* 83 (1960), 571
- DÖRR, W.; ULE, G.: Spezielle pathologische Anatomie III: Drüsen mit innerer Sekretion, Geschlechtsorgane, Brustdrüse, Bewegungsapparat, Nervensystem. Springer Verlag, Berlin usw. 1970

- DREWS, R.; WASILKOWSKI, A.: Neurogene Mediastinaltumoren. Zbl. Chir. 95 (1970), 1609
- DRUKKER, A.: Neuroblastoma: Report of three cases with long time survival. Acta paediat. (Uppsala) 54 (1965), 397
- EVANS, A. E.; D'ANGIO, G. J.; RANDOLPH, J.: A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's Cancer Study Group A. Cancer 27 (1971 a), 374
- EVANS, A. E. u. a.: The La Brosse spot test: a practical aid in the diagnosis and management of children with neuroblastoma. Pediatrics 47 (1971 b), 913
- EVERSON, T. C.; COLE, W. H.: Spontaneous regression of cancer. W. B. Saunders, Philadelphia 1966
- FEGER, Annemarie: Intraspinal Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Med. Fak. Diss. Göttingen 1965
- FÖRSTER, C.; WEINMANN, H.: Symptomatische infantile Polymyoklonie. Z. Kinderheilk. 111 (1971), 240
- FORTNER, J.; NICASTRI, A.; MURPHEY, M. L.: Neuroblastoma: natural history and results of treating 133 cases. Ann. Surg. 16 (1968), 132
- FOX, F.; DAVIDSON, J.; THOMAS, L. B.: Maturation of sympatheticoblastoma into ganglioneuroma. Cancer (Philadelphia) 12 (1959), 108
- GANZ, P.: Die Nervengeschwülste des Thoraxinnenraums (18 eigene Beobachtungen). Chirurg 25 (1954), 58
- GEISER, C. F.; EFRON, M.: Cystathionuria in patients with neuroblastoma or ganglioneuroblastoma. Cancer 22 (1968), 857
- GITLOW, S. E. u. a.: Diagnosis of neuroblastoma by qualitative and quantitative determination of catecholamine metabolites in urine. Cancer 25 (1970), 1377
- GRAHAM, L. S.: Celiac accessory adrenal glands. Cancer 6 (1953), 149
- GREENFIELD, L. J.; SHELLEY, W. M.: The spectrum of neurogenic tumors of the sympathetic nervous system. Maturation and adrenergic function. J. Nat. Cancer Inst. 35 (1965), 215
- GRIFFIN, M. E.; BOLANDE, R. P.: Familial neuroblastoma with regression and maturation to ganglioneurofibroma. Pediatrics 43, (1969), 377
- GRIMSEHL, H.: Kindliche Tumoren, in: Therapie maligner Tumoren II, Enke-Verlag 1968
- GRISWORD, J. D.: Neuroblastoma in infancy and childhood. Med. Ann. D. C. 33 (1964), 100

- GROB, M.: Lehrbuch der Kinderchirurgie. Thieme-Verlag Stuttgart 1957
- GROSS, R. E.; FARBER, S.; MARTIN, I. W.: Neuroblastoma sympathicum. *Pediatrics* 23 (1959), 1179
- HAKULINEN, A.: Urinary excretion of vanilmandelic acid of children in normal and certain pathological conditions. *Act. pediat. scand. suppl.* 212 (1971), 9
- HASTINGS, N.; POLLICK, W. F.; SNYDER, W. jr.: Retroperitoneal tumors in infants and children. *Arch. Surg.* 82 (1961), 950
- HAYS, W. L.: Statistics. Holt, Rinehart and Winston, London 1969
- HECKER, W. Ch.; RÜTTER, E.: Berichte über 64 kindliche Mediastinaltumoren unter Berücksichtigung von Spätergebnissen. *Mschr. f. Kinderheilk.* 116 (1968), 142
- HECKER, W. Ch.; HOLLMANN, G.; OTT, G.: Heutige Prinzipien in der Behandlung maligner Tumoren des Kindesalters und deren Ergebnisse. *Chirurg* 40 I (1969), 8
- HELLSTRÖM, I. E.; HELLSTRÖM, K. E. u. a.: Demonstration of cellbound and humoral immunity against neuroblastoma cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington)* 60 (1968), 1231
- HELLSTRÖM, I. E.; HELLSTRÖM, K. E. u. a.: Serum-mediated protection of neoplastic cells from inhibition by lymphocytes immune to their tumor-specific antigens. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington)* 62 (1969), 362
- HELSON, L.; BETHUNE, V.; SCHWARTZ, M. K.: Clinical evaluation of the VMA test strip. *Pediatrics* 51 (1973), 153
- HERXHEIMER, G.: Über Tumoren des Nebennierenmarkes, insbesondere das Neuroblastoma sympathicum. *Beitr. path. Anat.* 57 (1914), 112
- HERZOG, E.: Primäre Sympathikusgeschwülste, in: Hdb. der spez. Pathol. Anatomie und Histologie, 5. Teil; Springer-Verlag 1955
- HINTERBERGER, H.; BARTHOLOMEW, R. J.: The clinical diagnosis of ganglioneuroma and neuroblastoma using random specimens of urine. *Aust. Paediat. J.* 6 (1970), 222
- HOYMAN, Gisela: Neurogene Tumoren des Kindesalters im Mediastinum und Retroperitonealraum unter besonderer Berücksichtigung der malignen Tumoren des Sympathikus. *Med. Fak. Diss. Heidelberg* 1969
- BUTCHINSON, H.: On a suprarenal sarcoma in children with metastases in skull. *Quart. J. Med.* 1 (1907), 33
- BUTH, F. F.: Krebs im Kindesalter. *Ärzt. Wschr.* 13 (1958), 990

- IRLE, U. : Diarrhoe als Symptom bei neurogenen Tumoren. Z. Kinderchir. Suppl. 6 (1969), 126
- JAMES, D. H.; PINKEL, D. u. a. : Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma. J. Amer. Med. Ass. 194 (1965), 123
- JANSEN, H. H. : Klinische Pathologie der Paraganglien. Münch. Med. Wschr. 106 (1964), 1449
- JOUTE, P. A.; WADMAN, S. K.; Van PUTTEN, W. J. : Congenital neuroblastoma. Symptoms in mother during pregnancy. Clin. Ped. 9 (1970), 206
- KÄSER, H. : Zur biochemischen Differentialdiagnose catechinaminproduzierender Tumoren. Oncologia 20, Suppl. 52 (1966)
- KÄSER, H.; WAGNER, H. P.; KÜFFLER, F. : Maligne, sekretorisch anscheinend inaktive Sympathikustumoren im Kindesalter. Helv. Paed. Act. 24 (1969), 128
- KÄSER, H.; TÜRRLER, K.; BURRI, P. H. : Zum Katecholaminstoffwechsel im Gewebe maligner und benigner Tumoren des sympathischen Nervensystems. Schweiz. Med. Wschr. 101 (1971), 484
- KÄSTNER, W.; WÖLLGENS, P. : Ergebnisse der Radiotherapie bei Neuroblastomen (Sympathogoniomen). Zürcher Erfahrungen von 1938 bis 1970. Fortschr. Geb. Roentgenstr. 115 (1971), 386
- KAUFMANN, E. : Die Tumoren des Sympathikus, in: Lehrbuch der Spez. Pathol. Anatomie, Bd. III, 2. Teil, 11. und 12. Aufl., S. 560 - 565. Berlin 1961
- KING, R. L.; STORAASLI, I. P.; BOLANDE, R. P. : Neuroblastoma: Review of twenty-eight cases and presentation of two cases with metastases and long survival. Amer. J. Roentgenol. 85 (1961), 733
- KINTZEL, H. W.; KITLAK, W. : Sympathikustumoren im Kindesalter. Chir. Prax. 9 (1965), 547
- KISSANE, J. M.; SMITH, M. G. : Pathology of infancy and childhood. Tumors of the sympathetic nervous system, S. 706. The C. V. Mosby Company, St. Louis 1967
- KOHEN, M.; BUFFÉ, D.; BURTIN, P. : Etude comparative des antigènes présents dans les neuroblastomes et dans les surrenales adultes et foetales. Bull. Cancer (Paris) 57 (1970), 355
- KOLDOVSKY, P. : Tumor specific transplantation antigen. Rec. Res. Canc. Res. 22, Springer-Verlag Berlin 1969
- KONRAD, P. N. u. a. : Late death from neuroblastoma. J. Pediatr. 82 (1973), 80

- KOOP, C. E.; HAMILTON, B.: Ganglioneuromas in children. Surg. Gynec. Obstet. 121 (1965), 803
- KOOP, C. E.: Factors affecting survival in neuroblastoma. J. Ped. Surg. 3 (1968), 113
Neuroblastoma: two-year-survival and treatment correlations. J. Ped. Surg. 3 (1968), 178
The neuroblastoma. Progress in Pediat. Surg. 4 (1972), 47
- KOPP, N.: Tumeurs du système nerveux sympathiques. Unveröffentlichtes Typoskript, am "Hopital Neurologique" Lyon 1969
- KREYSZIG, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendungen. 3. Aufl. Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen 1968
- KÜSTER, H.: Über Gliome der Nebennieren. Virchows Arch. path. Anat. 180 (1905), 117
- KUMAR, S. u. a.: The administration of the nerve growth factor to children with widespread neuroblastoma. J. Ped. Surg. 5 (1970), 18
- KUNDERT, J. G.: Zum Ganglioneurom. Praxis 60 (1971), 802
- LAMPERT, F.: Krebs im Kindesalter. Leitfaden der pädiatrischen Onkologie. 2. Aufl. Urban und Schwarzenberg, München 1972
und persönliche Mitteilungen
- LANGMANN, M. J. S.: Treatment of neuroblastoma with vit. B₁₂. Arch. Dis. Child. 45 (1970), 385
- LEMERLE, J.; LEMERLE, M. U. a.: Trois cas d'association à un neuroblastome d'un syndrome oculo-cérébello-myoelonique. Arch. Franc. Pédiat. 26 (1969), 547
- LEONARD, A. S.; ROBACK, S. A.; NESBIT, M. E.; FREIER, E.: The VMA test strip - a new tool for mass screening, diagnosis and management of catecholamine secreting tumors. Pediatrics (siehe HELSON)
- LEPINTRE, J.; SCHWEISGUTH, O.; LABRUNE, M.; LEMERLE, J.: Les neuroblastomes en sablier. Etude de vingt-deux cas. Arch. Franc. Pédiat. 26 (1969), 829
- LEVI-MONTALCINI, R.: Growth control of nerve cells by a protein factor and its antiserum. Science 143 (1964), 105
- LINGLEY, J. F. u. a.: Neuroblastoma: Management and survival. New Engl. J. Med. 277 (1967), 1227
- MAAS, B.; MILDENBERGER, H.: Prognose und biologische Probleme des Neuroblastoms. Z. Kinderchir. 11 (1972), 6
- MARCHAND, F.: Beiträge zur Kenntnis der normalen und pathologischen Anatomie der Glandula carotica und der Nebennieren, in: Beitr. z. Wiss. Medizin, Bd. I, Hirschwald, Berlin 1891

- MARSDEN, H. B.; STEWARD, J. K.: Tumours in children. Fortschritte der Krebsforschung 13, Springer-Verlag 1968
- MARTIN, R. F.; BECKWITH, J. B.: Lymphoid infiltrates in neuroblastomas. Their occurrence and prognostic significance. J. Ped. Surg. 3 (1968), 161
- MARTIN, L. W.: Surgical management of solid tumors in childhood. Amer. J. Roentgen. 105 (1969), 105
- MARTIN, E. S.; GRIFFITH, J. F. u. a.: Myoclonic encephalopathy and neuroblastoma. Amer. J. Dis. Child. 122 (1971), 257
- MARTIUS, K.: Maligner Sympathoblastentumor des Halssympathikus teilweise ausdifferenziert zu gutartigem Ganglioneurom. Frankfurt, Zschr. f. Path. 12 (1913), 442
- MASON, G. A. u. a.: Adrenalin-secreting neuroblastoma in an infant. Lancet II (1957), 322
- MATHÉ, G.: Operational research in cancer chemotherapy. Chemotherapy in the strategy of cancer treatment, in: Scientific basis of Cancer Chemotherapy (ed. G. Mathé) S. 72 - 99. Rec. Res. Canc. Res. 21 Springer Verlag, Berlin usw. 1969
- Mc GOLDRICK, K. E.; LANZKOWSKY, P.: Prolonged survival in neuroblastoma with multiple skeletal metastases and bone marrow infiltration. Act. Paediat. Scand. 59 (1970), 711
- MELICOW, M. M.: Primary tumors of the retroperitoneum. A clinopathologic analysis of 162 cases. Review of the literature and tables of classification. J. of the Internat. College of Surgeons, Vol XIX, 4 (1953), 401 - 448
- MILLER, R. W.; FRAUMENI, J. F.; HILL, J. A.: Neuroblastoma: epidemiologic approach to its origins. J. Ped. Surg. 3 (1968), 141
- MOE, P. G.; NELLHAUS, G.: Infantile polymyoclonia-opsoclonus syndrome and neural crest tumors. Neurology (Minneapolis) 20 (1970), 756
- MÖNCH, E.; STEFAN, H.; KÄSER, H.: Neuroblastom Typ Pepper mit Homozystinurie. Beitrag zur Diagnose, Biochemie und Therapie. Helv. Paed. Acta 25 (1970), 530
- NICHOLS, W. W.: Cytogenetic aspects of neuroblastoma. J. Ped. Surg. 3 (1968), 143
- NITTNER, K.: Die raumbeschränkenden Prozesse im Kindes- und Jugendalter. Zbl. Neurochir. 16 (1956), 348
- OBERNIEDERMAYER, A.: Zur Chirurgie der Nebenniere im Kindesalter. Zschr. Kinderchir. Suppl. (1966), 94

- PEPPER, W. : A study of congenital sarcoma of liver and suprarenal. *Amer. Med. Sci.* 121 (1901), 287
- PEREZ, C. A. u. a. : Treatment of malignant sympathetic tumors in children: clinopathological correlation. *Pediatrics* 41 (1968), 452
- PETERSON, D. R. : The epidemiology of neuroblastoma. *J. Ped. Surg.* 3 (1968) 135
- PETERSON, D. R. ; BILL, A. H. ; KIRKLAND, I. S. : Neuroblastoma trends in time. *J. Ped. Surg.* 4 (1969), 244
- PINKEL, D. u. a. : Survival of children with neuroblastoma treated with combination chemotherapy. *Pediatrics* 73 (1968), 928
- REILLY, D. ; NESBIT, M. E. ; KRIVIT, W. : Cure of three patients who had skeletal metastases in disseminated neuroblastoma. *Pediatrics* 41 (1968), 47
- RICE, M. S. : Neuroblastoma in childhood. *Austr. Paed.* 2 (1966), 1
- ROBERTSON, H. E. : Das Ganglioneuroblastom, ein besonderer Typ im System der Neurome. *Virchows Arch.* 220 (1915) 147
- ROSENTHAL, I. M. u. a. : Catecholamine metabolism of a ganglioneuroma: correlation with electronmicrographs. *Pediatr. Res.* 3 (1969), 413
- RUSSEL, D. S. ; RUBINSTEIN, L. J. : Pathology of tumors of the nervous system. Arnold, London 1959
- SAWITZKY, A. u. a. : Vincristine and cyclophosphamide therapy in generalized neuroblastoma: a collaborative study. *Amer. J. Dis. Child.* 119 (1970), 308
- SCHWEISGUTH, O. : Les tumeurs malignes chez l'enfant. *Sem. Hop.* 35 (1959 a), 2821
- SCHWEISGUTH, O. u. a. : Intrathoracic neurogenic tumors in infants and children. *Ann. Surg.* 150 (1959 b), 26
- SCHWEISGUTH, O. : Treatment of neuroblastoma. *J. Ped. Surg.* 3 (1968a), 183
Excretion of catecholamine metabolites in urine of neuroblastoma patients. *J. Ped. Surg.* 3 (1968 b), 118
- SIEGEL, S. : Nonparametric Statistics: for the behavioral sciences. McGraw-Hill Book Company, New York usw. 1956
- SMITH, R. : A case of adrenal neuroblastoma. *Lancet II* (1932), 214
- SOLOMON, G. E. ; CHUTORIAN, A. M. : Opsoclonus and occult neuroblastoma. *New Engl. J. Med.* 279 (1968), 475
- STELLA, J. G. ; SCHWEISGUTH, O. ; SCHLIENGER, M. : Neuroblastoma. A study of 144 cases treated in the institute Gustave-Roussy over a period of 7 years. *Amer. J. Roentgen.* 108 (1970), 324

- STOWENS, D. : Neuroblastoma and related tumors. Arch. Path. 63 (1957), 451
- STRAUSS, L. ; DRISCOLL, S. G. : Congenital neuroblastoma involving the placenta. Report of two cases. Pediatrics 34 (1964), 23
- SUTOW, W. W. : Prognosis in neuroblastoma of childhood. Amer. J. Dis. Child. 96 (1958), 299
- SUTOW, W. W. u. a. : Comparison of survival curves, 1956 versus 1962, in children with Wilms tumor and neuroblastoma. Pediatrics 45 (1970), 800
- SWANK, R. L. u. a. : Prognostic factors in neuroblastoma. Ann. Surg. 174 (1971), 428
- SY, W. M. ; EDMONDSON, J. H. : The development defects associated with neuroblastoma - etiologic implications. Cancer 22 (1968), 234
- TAMINELLI, F. ; KÄSER, H. ; WAGNER, H. P. : Therapie und Prognose des Neuroblastoms: 54 in der Schweiz beobachtete Fälle. Helv. Paediat. Acta 25 (1970), 554
- ULLRICH, R. : Sympathikogoniome und Vererblichkeit maligner Geschwülste. Schweiz. Med. Wschr. 100 (1970), 749
- UNGEHEUER, E. ; HARTEL, W. : Therapie maligner Tumoren II, Enke-Verlag, Stuttgart 1968
- VARKARAKIS, M. J. u. a. : Current status of prognostic criteria in neuroblastoma. J. Urol. 109 (1973), 94
- VERONESI, U. : Biological factors affecting the prognosis and treatment of cancer, in: New trends in the treatment of cancer S. 172 - 182. Rec. Res. Canc. Res. 21, Springer Verlag, Berlin usw. 1969
- VICH, Z. ; PALACEK, L. : Malignant tumors of infancy and childhood in our practice. II: Neuroblastoma, its clinical course, treatment and prognosis. Neoplasma 14 (1967), 199
- VIRCHOW, R. : Die krankhaften Geschwülste. A. Hirschwald, Berlin 1864/65
- VOÛTE, Paul Antoine: Neuroblastoom, Ganglioneuroom en Phaeochromocytoom. Een klinische, biochemische en pathologisch-anatomische studie over drie tumoren van het sympathisch zenuwstelsel. With a summary and indications regarding diagnosis and treatment in english. Dissertation d. Med. Fak. Utrecht, 1968
- WAGGET, J. ; AHERNE, G. ; AHERNE, W. : Familial neuroblastoma: report of two sib pairs. Arch. Dis. Child. 48 (1973), 63
- WAGHE, M. ; KUMAR, S. ; STEWARD, J. K. : Nerve growth factor in human sera. J. Ped. Surg. 5 (1970), 14

- WAHL, H. R.; ROBINSON, D. W.: Neuroblastoma of mediastinum with phaeo-chromoblastous elements. *Arch. Path.* 35 (1943), 571
- WAKONIG-VAARTAJA, Th. u. a.: Cytogenetic observations in children with neuroblastoma. *Pediatrics* 47 (1971), 839
- WATZKA, M.: Die Paraganglien, in: Hdb. d. mikroskop. Anat. d. Menschen, 4. Teil. Springer, Berlin 1943
- WEBER, H.: Beitrag zur Kenntnis der Tumoren des chromaffinen Systems und des Sympathikus. *Frankf. Z. f. Path.* 60 (1949), 228
- WEICKER, H.: Die bösartigen Tumoren in der Sicht des Kinderarztes. *Mschr. Kinderheilk.* 110 (1962), 173
- WIEBERDINK, J.: Foetal haemic metastasis. An explanation of the Pepper type of metastasis in adrenal neuroblastoma. *Brit. J. Cancer* 11, (1957), 378
- WIESEL, J.: Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebennieren. *Anat. Hefte* 19 (1902), 481
Bemerkungen über die Arbeit Küsters über Gliome der Nebennieren. *Virchows Arch. Path. Anat.* 180 (1905), 553
- WILKERSON, J. A.; Van de WATER, J. M.; GOEPFERT, H.: Role of embryonic induction in benign transformation of neuroblastomas. *Cancer* 20 (1967), 1335
- WILLIAMS, C. M.; GREER, M.: Homovanilic acid and vanilmandelic acid in diagnosis of neuroblastoma. *J. Amer. Med. Ass.* 183 (1963), 836
- WILLIAMS, I. G.: The treatment of malignant disease in childhood. *Proc. Roy. Soc. Med.* 58 (1965), 609
- WILLICH, E.; BUSCHMANN, O.: Das Neuroblastoma sympathicum. Karger, Basel-New York 1964
- WILLIS, R. A.: Pathology of tumors, 4. ed., Butterworths, London 1967
- WINDMILLER, J. u. a.: Vincristine sulfate in the treatment of neuroblastoma in children. *Amer. J. Dis. Child.* 111 (1966), 75
- WITTENBORG, H. H.: Roentgen therapy in neuroblastomas. A review of 173 cases. *Radiology* 54 (1950), 679
- WRIGHT, J. H.: Neurocytoma or neuroblastoma. A kind of tumor not generally recognized. *J. exp. Med.* 12 (1910), 556
- WYATT, G. M.; FARBER, S.: Neuroblastoma sympathicum. Roentgenological appearance and radiation treatment. *Amer. J. Roentgen.* 46 (1941), 485
- YOUNG, L. W.; RUBIN, P.; HANSON, R. E.: The extraadrenal neuroblastoma: high radiocurability and diagnostic accuracy. *Amer. J. Roentgen.* 108 (1970), 75

ZÜLCH, K. J. : Handbuch der Neurochirurgie Bd. III, Springer 1956

Danksagung

Herrn Prof. Hecker danke ich für die Überlassung
des Themas, Herrn Dr. Holschneider für die freund-
liche Unterstützung und Herrn Diplommathematiker
Martin Stengel für den statistischen Teil betreffende
Ratschläge.

Lebenslauf

Am 22. 4. 1947 in Monheim/Kreis Donau-Ries geboren. Der Vater Johann Schneider, kaufm. Angestellter, und seine Ehefrau Gertrud, geborene Schindler, stammen aus dem Sudetenland. Schulzeit in Augsburg, dort 1967 Abitur am Peutinger-Realgymnasium. Beginn des Medizinstudiums im Wintersemester 1967/68 an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Dort 1970 Ablegung der ärztlichen Vorprüfung. Als Famulus unter anderem am Neurologischen Hospital in Lyon (Frankreich) tätig. Am 17. 12. 1973 medizinisches Staatsexamen an der Münchner Universität. Derzeitige Tätigkeit als Medizinalassistent in der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses in Landsberg a. Lech.

